

**Analyse der Infektion boviner Epithelzellen mit
Coxiella burnetii im *in vitro*-Modell**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
„doctor rerum naturalium“ (Dr. rer. nat.)

vorgelegt dem Rat der Biologisch-Pharmazeutischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von

Diplom-Biologin Katharina Bonkowski

geboren am 17.01.1987 in Zwickau

Jena, Oktober 2016

1. Gutachter: Prof. Dr. Ilse Denise Jacobsen, Hans-Knöll-Institut, Jena
2. Gutachter: Prof. Dr. Christian Menge, Friedrich-Loeffler-Institut, Jena
3. Gutachter: PD Dr. rer. nat. Anja Lührmann, Universitätsklinikum, Erlangen

Verteidigung

03.07.2017, Jena

*Wir sind uns bewusst, dass das, was wir tun, nur wie ein Tropfen im Ozean ist.
Aber gäbe es diesen Tropfen nicht, würde er im Ozean fehlen.*

Mutter Teresa

Zusammenfassung

Coxiella burnetii ist ein obligat intrazelluläres Bakterium, welches zu den zoonotischen Pathogenen zählt. Es ist der Auslöser des Q-Fiebers beim Menschen und verfügt über ein weites Wirtsspektrum, wobei Wiederkäuer die Hauptinfektionsquelle darstellen. Der Erreger wird in sehr großen Mengen über Kot, Milch oder auch plazentale Produkte ausgeschieden und anschließend über die Luft verbreitet. Innerhalb des Wirtes repliziert das Bakterium vor allem in Immunzellen aber auch in Epithelzellen in parasitophoren Vakuolen. Der extrem saure pH dieser Zellkompartimente aktiviert den bakteriellen Metabolismus und die Expression von Effektormolekülen zum Überleben innerhalb der Wirtszellen. Jedoch ist das Wissen über die detaillierte Interaktion mit Wirtszellen bis dato noch sehr gering. Viele *in vitro*-Studien brachten erste Erkenntnisse zum Infektionsprozess. Es konnte auch gezeigt werden, dass Coxiellen in einer Vielzahl von Zellen replizieren. Jedoch sind die meisten verwendeten Zellen nicht spezifisch für die natürlichen Wirtstiere.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden bovine Epithelzellen von möglichen Eintritts- (Lungenepithel) und Austrittsorten (Plazenta-, Darm-, Euterepithel) des Wirtes mit dem virulenten Stamm Nine Mile I (NMI, LPS der Phase I) und dem avirulenten Stamm NMII (LPS der Phase II) von *C. burnetii* infiziert. Das verwendete *in vitro*-System zeigte, dass die Epithelzellen eine unterschiedliche Permissivität gegenüber Coxiellen aufweisen. Die Coxiellen konnten unabhängig vom Stamm in unterschiedlicher Menge an die Zellen assoziieren und in ihnen replizieren. In der Lungen- und Plazentazelllinie konnten kaum Coxiellen nachgewiesen werden. Die Epithelzellen der Milchdrüsen im Euter zeigten eine starke Replikation der Coxiellen. Zudem konnten nur bei Darm- und Euterzellen in mikroskopischen Studien parasitophore Vakuolen nachgewiesen werden. Während der Infektion der Epithelzellen konnte zudem keine Beeinflussung der Wirtszellvitalität und der Expression immunologischer Botenstoffe, d. h. Veränderung der Zytokinexpression, nachgewiesen werden.

Da die Euterepithelzelllinie eine sehr gute Basis für die Replikation der Coxiellenstämme darstellte, wurde anhand dieser die Wirt-Erreger-Interaktion auf Proteomebene untersucht. Dazu erfolgte die Analyse von Proteingeesamtzelllysaten der Epithelzellen nach 14-tägiger stabiler Infektion mit jeweils einem Coxiellenstamm mittels 2D-DIGE und LC-MS/MS-Analyse. Anhand beider Analysen konnten insgesamt um die 40 regulierte Wirtszellproteine ermittelt werden, die den Einfluss des Pathogens während der Infektion widerspiegeln. Dies entsprach einer Regulierung des detektierten Gesamtwirtsproteoms von 1 % bis 5 %. Eine Beeinflussung konnte in der Zytoskelettorganisation, der Genexpression, bei Zellsignalwegen bzw. Zellregulierungsprozessen, der Stressantwort, bei Proteinprozessierungsprozessen und im Zellstoffwechsel bei beiden Coxiellenstämmen abgeleitet werden. Die Studien ergaben eindeutige Hinweise auf eine Regulation der Wirtszellzytokinese. Dabei konnte zum einen beobachtet werden, dass die infizierten Zellen sich nicht so stark vermehren wie uninfizierte Zellen. Zum anderen wurden Proteine nachgewiesen, die die Zellteilung grundlegend beeinflussen können. Die Proteomanalysen untermauern zudem die bereits vorhandenen Annahmen, dass Coxiellen während der Infektion anti-apoptotisch auf die Wirtszellen wirken können. Eine Validierung der gewonnenen Erkenntnisse in Hinblick auf die beeinflussten Zellprozesse konnte jedoch bisher nicht durchgeführt werden.

Neben bovinen Proteinen erfolgte auch der Nachweis der Expression von coxiellären Proteinen während der Infektion in Epithelzellen. Die beiden verwendeten Methoden ermöglichten insgesamt die Identifikation von über 500 Coxiellenproteinen, wobei die Mehrzahl derer bei beiden Stämmen identisch war. Es konnten z. B. Proteine detektiert werden, die auf die vermehrte replikative Aktivität der Bakterien und auch auf deren anti-apoptotisches Wirken hinweisen. Auffällig war zudem die Verteilung der pI der Proteine. Die meisten Proteine wiesen einen basischen oder sauren pI auf, welches höchstwahrscheinlich das Überleben in einem stark angesäuerten Kompartiment innerhalb der Wirtszelle unterstützt.

Summary

The obligate intracellular bacterial pathogen *C. burnetii* is the causative agent of Q fever in humans. The most important infection source are ruminants which may shed the bacteria in high numbers via placental products, feces and milk. The agent is spread by aerosols. After internalization into host cells via phagocytosis *C. burnetii* replicates especially in monocytes and other immune cells in parasitophoric vacuoles. The extreme acidic pH inside the cell compartment activates the bacterial metabolism and expression of effector molecules for survival. Knowledge about the interaction of Coxiellae with their host is nominal. There are some *in vitro* studies which analyzed the replication characteristics and give some hints on host-pathogen interactions but most cell lines deployed thus far are not specific for one of the reservoir host, i. e. ruminants.

Within this work bovine epithelial cells of the entry (lung) and exit site (placenta, intestine, mammary gland) of the host were infected with virulent and avirulent variants of the Nine Mile (NM) strain of *C. burnetii*, expressing phase I (NMI) and phase II (NMII) LPS, respectively. This *in vitro* system showed that different epithelial cells had a distinct permissiveness to Coxiellae independent on the virulence of the strains used. In lung and placental epithelial cells, just a minor number of bacteria was cell-associated compared with intestinal and mammary gland (udder) cells. The highest replication rate was detected in the udder epithelial cells with formation of large acidic vacuoles inside the cells. Some smaller parasitophoric vacuoles could also be detected in intestinal cells after microscopic analysis. Interestingly, infection and replication occurred without an influence on cell vitality or immunological state (changes of cytokine expression).

The udder cells, which showed the highest infection rate, were used for further host-pathogen interaction studies at proteome level. Protein samples of epithelial cells infected with Coxiella strains for 14 days were analyzed via 2D-DIGE and LC-MS/MS analysis. With the help of both proteome studies a total of about 40

differentially regulated host proteins were detected, which reflect the influence of *Coxiellae* on the host cells during infection. This corresponds to a regulation of one to five percent to the detected whole host proteome. There was an influence in cytoskeleton organization, gene expression, cell signaling/regulation, stress response, protein processing and cell metabolism independent of the strain. These studies provided strong indications that there was regulation during infection especially in cytokinesis and apoptotic processes. The data will provide a valuable basis for targeted functional studies in order to better understand host-pathogen interactions in the reservoir host at cellular level.

Coxiella-encoded and expressed proteins could also be detected during the infection process. Both applied proteome methods enabled the identification of over 500 bacterial proteins, with the majority of proteins being identical for both strains. The pI distribution of the proteins was quite noticeable. Most of them had a basic oder acidic pI. This may support the survival of *Coxiellae* inside the acidic compartment inside the host cells.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. <i>Coxiella burnetii</i>	1
1.1.1. Phasenvariation der LPS-Moleküle	1
1.1.2. Lebenszyklus innerhalb der Wirtszelle	2
1.2. Epidemiologie, Übertragungswege und Pathogenese	4
1.3. Interaktion von <i>C. burnetii</i> mit Wirtszellen	6
1.3.1. Phagozytose als Abwehrmechanismus des Immunsystems	8
1.3.2. Verbreitung von <i>C. burnetii</i> im Wirt und Reaktion des Immunsystems	10
1.3.3. Modulation des Wirtes durch <i>C. burnetii</i>	12
1.4. Ziele dieser Arbeit	16
2. Material und Methoden	18
2.1. Materialien und Bezugsquellen	18
2.1.1. Bovine epitheliale Zelllinien und Medien/Zusätze	18
2.1.2. Coxiellenstämme	18
2.1.3. Oligonukleotide, Antikörper, Lösungen/Puffer	20
2.2. Zellkultur	22
2.2.1. Erhaltungskulturen	22
2.2.2. Infektion der Zellen und Probenahme	22
2.3. Molekularbiologische Methoden	24
2.3.1. Konzentrationsbestimmung von Nukleinsäuren	24
2.3.2. Quantitative „real-time PCR“ zur Bestimmung der Zellassoziierten <i>C. burnetii</i> Genomäquivalente (GE)	24
2.3.3. Reverse Transkription und Zytokin-spezifische „real-time PCR“	24

2.4.	Biochemische Methoden	25
2.4.1.	Isolation von Wirtszell- und Coxiellenproteinen	25
2.4.2.	Konzentrationsbestimmung von Proteinen	26
2.4.3.	SDS-Polyacrylamid-Gelelektrophorese (SDS-PAGE)	26
2.4.4.	Western Blot Analyse	27
2.4.5.	Cyanin-Dye Markierung der Proteinproben zur DIGE-Analyse	27
2.4.6.	2D-Gelelektrophorese	28
2.4.6.1.	Isoelektrische Fokussierung (IEF) – Erste Dimension	28
2.4.6.2.	Proteinauftrennung mittels SDS-PAGE – Zweite Dimension	28
2.4.6.3.	Auswertung und Nachfärbung der DIGE-gefärbten Proteingele	29
2.4.7.	Isolierung, Verdau und Identifizierung der Proteine aus 2D- DIGE Gelen	29
2.4.8.	Gel-freie Proteomanalyse – LC-MS/MS-Bestimmung . . .	30
2.5.	Zytologische Methoden	33
2.5.1.	Immunfluoreszenzmikroskopie	33
2.5.1.1.	Nachweis von Zytokeratin und Vimentin	33
2.5.1.2.	Nachweis von <i>C. burnetii</i> und Zonula occludens-2	33
2.5.1.3.	Nachweis der Ansäuerung des Phagolysosomens .	34
2.5.2.	Transmissionselektronenmikroskopie (TEM)	34
2.5.3.	Verfahren zur Bestimmung der Zellvitalität	35
2.5.3.1.	MTT Test	35
2.5.3.2.	LDH Test	35
3.	Ergebnisse	37
3.1.	Charakterisierung der bovinen Epithelzelllinien	37
3.2.	Permissivität boviner Epithelzellen für <i>C. burnetii</i>	39
3.2.1.	Invasion und Replikation	39
3.2.2.	Replikation von <i>C. burnetii</i> in bovinen Euterepithelzellen .	44
3.2.3.	Vitalität <i>C. burnetii</i> -infizierter Epithelzellen	45
3.2.4.	Analyse der immunologischen Reaktion von Epithelzellen .	48
3.3.	Proteomanalyse <i>C. burnetii</i> -infizierter boviner Euter-Epithelzellen	53
3.3.1.	Bestimmung der Infektionsrate	54

3.3.2. Vergleichende Proteomanalysen von infizierten und nicht-infizierten Euterepithelzellen mittels 2D-DIGE	54
3.3.3. Vergleichende Proteomanalysen von infizierten und nicht-infizierten Euterepithelzellen mittels LC-MS/MS	63
4. Diskussion	72
4.1. Bovine Epithelzellen und <i>Coxiella burnetii</i> im <i>in vitro</i> Modell . . .	72
4.1.1. Epithelzellen als potenzielle Zielzellen der Coxiellen? . . .	72
4.1.2. Die Infektion von Epithelzellen durch Coxiellen löst keine starke Zytokinantwort aus und bleibt ohne Einfluss auf die Zellvitalität	74
4.2. Analyse der Pathogen-Wirt-Interaktion auf Proteomebene im <i>in vitro</i> Modell	77
4.2.1. Vergleich der verwendeten Proteomanalysen	78
4.2.2. Differenziell exprimierte bovine Wirtszellproteine während einer Coxielleninfektion	79
4.2.3. Coxielläre Proteine - exprimiert in bovinen Euterepithelzellen	87
4.2.4. Ausblick	93
Literaturverzeichnis	95
Abkürzungsverzeichnis	122
Abbildungsverzeichnis	124
Tabellenverzeichnis	125
A. Anhang	126
Veröffentlichungen	164
Danksagung	165
Ehrenwörtliche Erklärung	166

1. Einleitung

1.1. *Coxiella burnetii*

C. burnetii ist ein Gram-negatives, obligat intrazelluläres Bakterium. Es zählt zu den zoonotischen Pathogenen und ist der Erreger des humanen Q-Fiebers. Phylogenetisch gehört *C. burnetii* zur Familie der Coxiellaceae und ist damit verwandt mit Legionellaceae, Francisellaceae, Pseudomonaceae und anderen γ -Proteobakterien (Maurin und Raoult 1999). Das Bakterium ist 0,2 μm bis 1,0 μm groß mit einer pleomorphen bis kokkoiden Form (McCaul und Williams 1981). Durch seine hohe Infektiösität bei geringer Expositionsdosis, z. B. über Aerosole, wird *C. burnetii* zur Kategorie B von lebensbedrohlichen Stoffen gezählt und darf nur in Laboren der Biosicherheitsstufe 3 bearbeitet werden (Waag 2007).

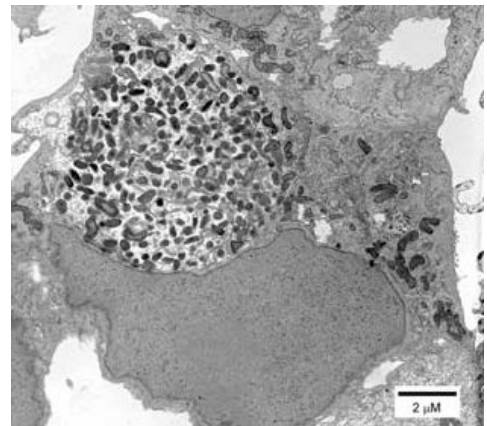


Abbildung 1.1.: **Parasitophore Vakuole mit Coxiellen in infizierten Verozellen** (Voth und Heinzen 2007)

1.1.1. Phasenvariation der LPS-Moleküle

Wie auch bei anderen Gram-negativen Bakterien besteht der äußere Bereich der äußeren Membran der *C. burnetii*-Zellwand aus komplexen Strukturen, u. a. den Lipopolysacchariden (Alexander und Rietschel (2001); LPS, Abbildung 1.2). LPS galten bis vor Kurzem als einziger bekannter Virulenzfaktor. Es konnte durch aufeinander folgende Passagierung der Bakterien, z. B. in der Zellkultur, eine Phasenvariation, d. h. ein Übergang der virulenten „smooth“ bzw. sLPS zu avirulenten „rough“ bzw. rLPS beobachtet werden. Der virulente Phasentyp der

Coxiellen besitzt ein komplettes O-Antigen, welches bei der avirulenten Form nur verkürzt ausgeprägt ist. Das sLPS weist im O-Antigen zusätzliche Zucker, wie Virenose und Dihydrohydroxystreptose [3-C-(hydroxymethyl)-L-lyxose] auf. Diese gelten auch als spezifische Biomarker für *C. burnetii* (Phase I), da sie in anderen Enterobakterien, die auch LPS tragen, nicht nachgewiesen werden konnten (Toman *et al.* 2009). Als Grundlage der Phasenvariation ist eine Deletion der Gene für eine Glykosyltransferase und andere zuckerbildende Enzyme auf einem großen Chromosomenfragment, die für die Vervollständigung der β -D-Virenose Biosynthese, Polysaccharidketten-Elongation und Membrantransport nötig sind, beschrieben (Narasaki *et al.* 2011). Es gibt allerdings auch bis jetzt nicht bekannte Mechanismen, die noch erforscht werden müssen. Denison *et al.* (2007) konnten zeigen, dass einige Phase II-Stämme der Coxiellen (Expression von rLPS) keine Gendeletion in der O-Polysaccharid Biosyntheseregion aufwiesen. Eine weitere Aufklärung durch bioinformatische Analysen und der molekularen Mechanismen, die eine LPS-Modifikation während der Phasenvariation beeinflussen, wäre hierbei Aufschluss gebend (Toman *et al.* 2013).

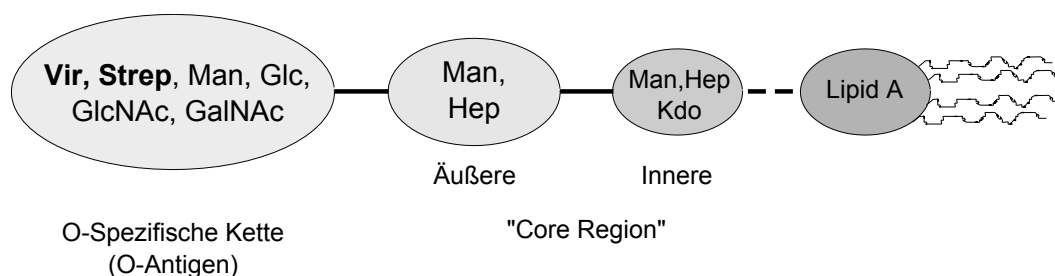


Abbildung 1.2.: **Schema zur Anordnung der Zuckerreste des LPS virulenter *C. burnetii*-Stämme der Phase I** Vir – Virenose, Strep – Dihydrohydroxystreptose [3-C-(hydroxymethyl)-L-lyxose], Man – D-Mannose, Glc – D-Glukose, GlcNAc – N-Acetyl-D-Glukosamin, GalNAc – N-Acetyl-D-Galaktosamin, Hep – D-Glycero-D-Manno-Heptose, Kdo – 3-Deoxy-D-Manno-Oct-2-ulosonsäure; entnommen aus Narasaki und Toman (2012)

1.1.2. Lebenszyklus innerhalb der Wirtszelle

C. burnetii besitzt zwei morphologisch unterschiedliche Zelltypen, die in einem biphasischen Entwicklungszyklus entstehen (Abbildung 1.3). Als Übertragungsform bildet *C. burnetii* die sog. „small-cell variant“ (SCV), welche sich durch stark

kondensiertes Chromatin auszeichnet. Diese ist metabolisch inaktiv und extrem umweltresistent, z. B. gegenüber Hitze und Austrocknung. Nach Internalisierung der SCV in die Wirtszelle findet ein Fusionsprozess von Endosomen und Lysosomen statt, um eine zellfüllende saure parasitophore Vakuole zu bilden (Heinzen *et al.* 1999). Im sauren Milieu der „Coxiella containing vacuole“ (CCV) erfolgt nach ca. zwei bis drei Tagen die Entwicklung einer metabolisch aktiven und replikativen größeren Form, der „large-cell variant“ (LCV, McCaul und Williams (1981); Coleman *et al.* (2004)). Während der stationären Phase der Replikation ist auch die Bildung von SCV nachgewiesen, die wieder aus der Zelle freigesetzt werden und neue Zellen infizieren (Waag 2007).

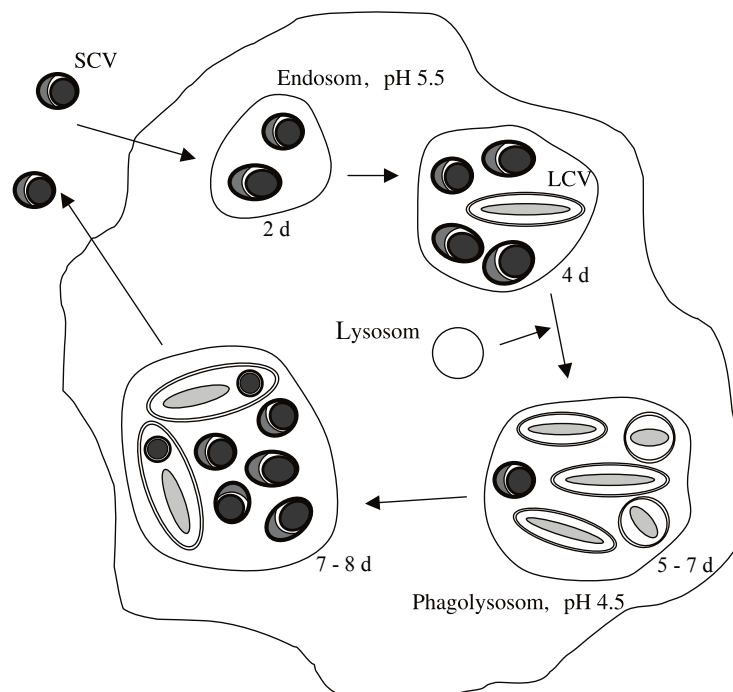


Abbildung 1.3.: **Entwicklungszyklus von *C. burnetii* in einer eukaryontischen Zelle**, entnommen aus Arricau-Bouvery und Rodolakis (2005)

1.2. Epidemiologie, Übertragungswege und Pathogenese

C. burnetii verfügt über ein weites Wirtsspektrum. Menschen, Nutz- und Haustiere aber auch Wildtiere sind die Wirte des Pathogens (Abbildung 1.4). Arthropoden stellen einen potenziellen Vektor für Coxiellen dar, da diese auf natürliche Weise infiziert werden können, und zur Erregerübertragung z. B. auf Nutztiere führen (Maurin und Raoult 1999; Elsa *et al.* 2015). Eine Übertragung durch Zecken auf den Menschen erfolgt jedoch nicht (Sprong *et al.* 2012).

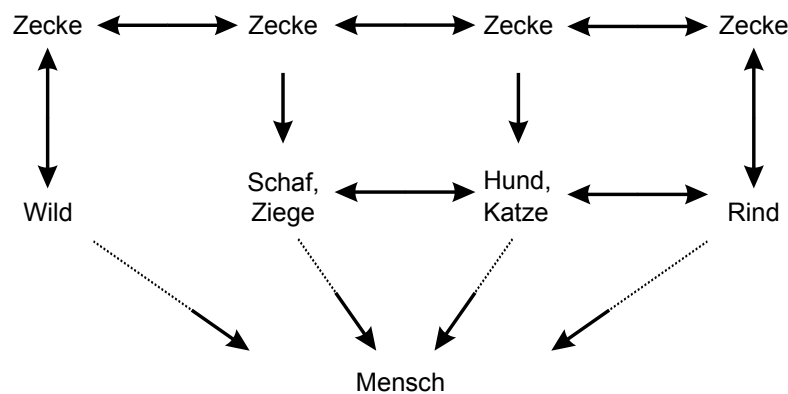


Abbildung 1.4.: Übertragungswege von *C. burnetii*, abgeleitet von Aitken *et al.* (1987)

Die Übertragung erfolgt vor allem über mit Coxiellen kontaminierte Aerosole (Maurin und Raoult 1999). Diese treten insbesondere in der Nähe von tierischen Produkten, wie Kot, Milch oder Plazentaresten, die vermehrt Coxiellen enthalten, auf. Zudem kann der Erreger auch in geringem Maße oral über z. B. Rohmilch- oder Käseverzehr aufgenommen werden. Der Konsum von Rindern gewonnenen Nahrungsmitteln stellt sich jedoch als sehr geringer Risikofaktor für eine Coxielleninfektion des Menschen dar (Gale *et al.* 2015). Ältere Studien von Benson *et al.* (1963) zeigten, dass der Konsum von Rohmilch eine Quelle der Q-Fieber-Erkrankung sein kann, da Proben aus Milchtanks nachweislich lebende Coxiellen enthielten. Diese führten dazu, dass im Blut der Versuchsteilnehmer spezifische Antikörper gegen Coxiellen nachweisbar waren. Die extreme Bakterienlast in Rohmilch wurde auch schon in Studien von Enright *et al.* (1957) ermittelt. Hierbei

wurde festgestellt, dass sich bis zu 10000 infektiöse Partikel von *C. burnetii* pro ml Milch von infizierten Rindern befanden. Eine ähnliche Menge konnte auch Schaal (1982) nach quantitativer Analyse von Coxiellen-enhaltender Milch nachweisen.

Q-Fieber ist eine weltweit vorkommende zoonotische Erkrankung, die durch *C. burnetii* verursacht wird. Nach aerogener Übertragung des Erregers auf den Menschen kann sich die Erkrankung in zwei Arten manifestieren, dem akuten und chronischen Q-Fieber. Nach einer Inkubationszeit von ca. 20 Tagen kann sich die akute Variante als eine Grippe-ähnliche Erkrankung mit Kopfschmerzen, Fieber und atypischer Pneumonie äußern (Norlander 2000). Zudem können eine Entzündung der Leber (Hepatitis), Myokarditis und auch neurologische Erkrankungen, wie Enzephalitis, auftreten. Jedoch verläuft eine Infektion mit Coxiellen in 60 % der Fälle ohne klinische Symptome. Nach einer Infektion kann sich auch eine chronische Verlaufsform der Erkrankung entwickeln, welche erst Monate oder Jahre nach der Infektion auftritt. In den meisten Fällen kommt es zur Endokarditis und anderen vaskulären Manifestationen. Kritisch ist die chronische Variante des Q-Fiebers bei schwangeren Frauen, da hier häufig der Erreger in den Uterus sowie in die Milchdrüsen einwandert und zu Frühgeburten oder auch Aborten führen kann (Carcopino *et al.* 2007). Jedoch konnten neuere Studien zeigen, dass eine Infektion mit Coxiellen während der Schwangerschaft kein erhöhtes Risiko darstellte (Nielsen *et al.* 2013).

C. burnetii kann jedoch auch bei Nutztieren, die sog. Coxiellose hervorrufen. Diese ist häufig asymptomatisch und wirkt sich vorrangig auf die Föten von trächtigen Tieren aus, sodass es zu Aborten kommt. Bei Jungtieren äußert sich die Coxiellose in Form von vermindertem Geburtsgewicht. Die Muttertiere bleiben nach der Geburt für einen Zeitraum von Wochen oder Monaten Ausscheider für den Erreger, der meist im Euter- und Plazentagewebe persistiert (Arricau-Bouvery und Rodolakis 2005). Die hohe Bakterienlast in der Kuhmilch stellt vor allem ein Problem der Verbreitung innerhalb der Wiederkäuerherden dar. Die neugeborenen Kälber nehmen über die Milch der Kühe die Coxiellen auf und scheiden diese über den Kot und Urin aus. Damit gelangt der Erreger wieder in die Umgebung und auch symptomlose Rinder sind somit ein potenzielles Reservoir für den Zecken-unabhängigen coxiellären Infektionszyklus (Aitken *et al.* 1987).

1.3. Interaktion von *C. burnetii* mit Wirtszellen

Das angeborene Immunsystem ist in der frühen Phase der Wirtsantwort auf Infektionen aktiv und hat Mechanismen entwickelt, adhärierende und eindringende Mikroorganismen zu erkennen. Die dabei ausgelösten Immunantworten sind nicht spezifisch auf ein bestimmtes Pathogen gerichtet, wie bei der adaptiven Immunantwort, und hängen von einer Gruppe von Proteinen und phagozytischen Zellen ab, die schnell auf eindringenden Pathogene reagieren (Charles A. Janeway und Medzhitov 2002). Die erste physikalische Barriere stellt jedoch das Epithelium dar. Die engen Verbindungen zwischen den einzelnen Zellen, sog. „tight junctions“, sollen ein leichtes Eindringen von potenziellen Pathogenen in den Wirtsorganismus verhindern. Neben einer zusätzlich am Epithel befindlichen Schleimschicht, die ein Ansiedeln der Mikroorganismen behindert bzw. erschwert, werden antimikrobielle Peptide gebildet, welche die Pathogene abtöten. Zudem exprimieren Wirtszellen eine Vielzahl an Rezeptoren, die konservierte molekulare Strukturen von Mikroorganismen binden und damit auch zwischen wirtszelleigenen und -fremden Zellen unterscheiden, um eine Eigenschädigung zu verhindern (Diacovich und Gorvel 2010). Mikroorganismen zeichnen sich durch bestimmte konservierte Stoffwechselprodukte und Strukturen, sog. MAMPS („microbe-associated molecular patterns“) aus, die in Wirtszellen nicht exprimiert werden. Dazu gehören z. B. LPS, Lipoproteine, Peptidoglykan und Lipoteichonsäuren, die meist für die Mikroorganismen essentielle Moleküle darstellen. Die Wirtszellen detektieren diese hoch konservierten molekularen Strukturen über „pattern recognition receptors“ (PRRs) (Charles A. Janeway und Medzhitov 2002; Fukata und Arditi 2013). Neben diesen membrangebundenen Rezeptoren auf der Oberfläche von Zellen, gibt es zudem lösliche Rezeptormoleküle, welche Komponenten des Komplementsystems im Blut sind (Zipfel 2009). Das Komplementsystem besteht aus einer Kaskade von Molekülen (über 60 verschiedene Proteine), die an eindringenden Mikroorganismen binden, diese zerstören und die nachfolgende Immunantwort steuern.

Viele der membrangebundenen Oberflächen-PRRs gehören zur Familie der Toll-like-Rezeptoren (TLRs). Es handelt sich hierbei um transmembranale Strukturen, die sich durch eine extrazelluläre leucinreiche Domäne und eine intrazelluläre Toll/IL-1-Rezeptordomäne (TIR) auszeichnen (Medzhitov 2001). In Säugetieren sind bis dato 10 TLRs bekannt, die ganz unterschiedliche Liganden erkennen.

TLR-4 ist ein Rezeptor für LPS, der von zwei Corezeptoren, CD-14 und MD-2, unterstützt wird. TLR-2 hingegen bindet in Kombination mit TLR-1 und TLR-6 Lipoproteine von Bakterien, TLR-5 bindet das bakterielle Flagellin. Der Rezeptor TLR-3 ist in die Erkennung von doppelsträngiger Strukturen (dsRNA) involviert und TLR-9, welcher meist im Inneren der Zellen zu finden ist, detektiert unmethylierte CpG-Motive¹, die in bakterieller DNA abundant vorhanden sind (Moresco *et al.* 2011). Durch Bindung der spezifischen Liganden an den TLRs werden Signalkaskaden induziert, die die Genexpression von Wirtsabwehrgenen aktivieren. Dabei werden inflammatorische Zytokine und Chemokine sowie antimikrobielle Peptide, kostimulatorische Moleküle, MHC-(„major histocompatibility complex“)-Moleküle und andere Effektoren zur Bekämpfung des eingedrungenen Pathogens gebildet (Charles A. Janeway und Medzhitov 2002). Die Aktivierung der TLR-Signalwege hat ihren Ursprung in der zytoplasmatischen TIR-Domäne, die zu zwei Signalkaskaden führen kann. Zum einen dem MyD88²-abhängigen und MyD88-unabhängigen Signalweg, der vor allem typisch für TLR-3 und TLR-4 ist (Takeda und Akira 2004). Die Expression von kostimulatorischen Molekülen auf Antigen-präsentierenden Zellen und auch proinflammatorischen Zytokinen sowie Chemokinen sind Voraussetzung für die Stimulation von naiven T-Zellen zur Reaktion auf die spezifischen Antigene des Pathogens. Das Pathogen wird zudem effizient durch phagozytierende Zellen, wie Makrophagen und polymorphonukleäre neutrophile Granulozyten, eingeschlossen und eliminiert (Charles A. Janeway und Medzhitov 2002). Die adaptive Immunantwort wird durch Lymphozyten über zwei Wege realisiert, die Antikörperbildung und Zell-vermittelte Immunantwort (Alberts *et al.* 2002). Bei der Antikörperantwort sekretieren aktivierte B-Zellen Antikörper, die das fremde Antigen binden und neutralisieren. Die zelluläre Immunantwort aktiviert T-Zellen, die infizierte Zellen eliminieren oder durch Signalmoleküle weitere Immunzellen rekrutieren.

¹Dinukleotid mit „Cytosin-Phosphat-Guanin“ Bereich

²„Myeloid differentiation factor 88“

1.3.1. Phagozytose als Abwehrmechanismus des Immunsystems

In allen Tieren werden adhärierende Mikroorganismen für gewöhnlich schnell erkannt, in phagozytierende Zellen aufgenommen und über Verdauungsprozesse innerhalb der Zelle beseitigt. Dieser Prozess wird als Phagozytose bezeichnet und gilt als Schlüsselmechanismus der angeborenen Immunität (Underhill und Goodridge 2012). Dieser Mechanismus ermöglicht jedoch auch das Eindringen von Pathogenen in Wirtszellen. Mikroorganismen mit intrazellulären Überlebensstrategien, wie z. B. *Legionella spp.*, *Chlamydia spp.* oder *C. burnetii.*, können einen Überlebensraum innerhalb der Zellen nutzen und werden nicht vom Wirt eliminiert (Ernst *et al.* 1999).

Eine wichtige Rolle beim Phagozytoseprozess spielen die professionell phagozytierenden Zellen, wie Makrophagen, dendritische Zellen oder andere myeloide Phagozyten. Die Phagozytose ist ein Aktin-abhängiger Prozess zur Internalisierung von Partikeln, die typischerweise größer als 0,5 µm sind. Das schließt zum einen lebende Mikroorganismen und Zellen ein, aber auch Zelltrümmer. Der Aufnahmeprozess erfolgt über verschiedene Mechanismen. Der sog. „Zippermechanismus“ wird initiiert durch die Kopplung von Molekülen an Fc-Rezeptoren³ oder Dectin-1, dagegen wird die sog. „sinking“-Phagozytose durch die Aktivierung von Komplementrezeptoren ausgelöst (Stuart und Ezekowitz 2005). Der Impuls-gesteuerte Prozess („triggered“) der Mikropinozytose (Aufnahme von Partikel zwischen 0,5 und 5 µm) wird durch verschiedenste mikrobielle Stimuli ausgelöst (Underhill und Goodridge 2012). Die Ausreifung des Phagosoms erfolgt durch Spaltungs- und Fusionsprozesse von frühen Endosomen und letztendlich der Fusion mit Lysosomen (Stuart und Ezekowitz 2005; Flannagan *et al.* 2012). Das dann gebildete Phagolysosom erfüllt wichtige Funktionen in der angeborenen und auch der adaptiven Immunität. Durch die Fusion mit den Lysosomen wird das Phagolysosom angesäuert und enthält Lysozyme sowie saure Hydrolasen (Cystein-, Serin, und Aspartatproteasen; Lipasen und Peptidasen) zur Degradation der Mikroorganismen. Die weitere Ansäuerung im Phagolysosom, welches auch mit Autophagosomen fusioniert, aktiviert die Funktion der lysosomalen Hydrolasen und die Bildung von Superoxiden, Hydrogenperoxiden sowie Stickstoffmonoxid zur Degradation der

³Bindungsspezifität zum Fc-Teil der Antikörper

phagozytierten Partikel („oxidative burst“). Die Exozytose bringt die degradierten Partikel aus den Zellen heraus. Zusätzlich werden Abbauprodukte (Antigene) auf MHC-Molekülen zur Stimulation von T- und B-Zellen präsentiert. (Mantegazza *et al.* 2013).

Neben der Rekrutierung von Immunzellen und der Produktion von antimikrobiellen Effektormolekülen nutzen tierische Organismen auch die „Zelltod-Signalwege“, um infizierte Zellen zu entfernen. Dabei unterscheidet man Nekrose und Pyroptose, die proinflammatorisch wirken, von Apoptose, dem programmierten Zelltod („immunologically silent“) (Lamkanfi und Dixit 2010). Der apoptotische Zelltod kann durch zwei verschiedene Wege ausgelöst werden. Zum einen kann eine extrinsische Stimulation durch Aktivierung von Oberflächenrezeptoren („death receptor“ FasL) erfolgen oder zum anderen intrinsisch, z. B. durch UV-Licht und daraus resultierender Cytochrom C-Ausschüttung (Hotchkiss *et al.* 2009). Charakteristisch für die Apoptose ist, dass keine akute Inflammation und Aktivierung der adaptiven Immunabwehr ausgelöst wird (Elliott und Ravichandran 2010).

Abwehrmechanismen entwickelten sich, um eindringenden Pathogene effektiv aufzuspiüren und zu entfernen. Jedoch haben sich auch die Mikroorganismen angepasst und weiterentwickelt, um eben diesen Mechanismen zu entgehen oder sie für sich zu nutzen. Die Internalisierung der intrazellulären Pathogene resultiert oft in der Generierung von membranumgebenden Strukturen (Phagosomen). Insbesondere obligat intrazelluläre Pathogene sind auf die Aufnahme in Wirtszellen angewiesen. Um ihr Überleben zu sichern, haben sie Verfahren ausgebildet, um den Wirt zu manipulieren. Diese nutzen das Phagosom als sichere Überlebensnische, um die Replikation zu gewährleisten (Bhavsar *et al.* 2007). *Salmonella enterica* oder auch *Legionella spp.* infizieren ihre Wirtszellen und nutzen die Bildung einer Vakuole als sicheren Lebensbereich. Die vorherrschenden Bedingungen des sauren pH innerhalb dieser Kompartimente aktivieren die Pathogenitätsgene bzw. Sekretionssysteme der Bakterien (Underhill und Ozinsky 2002; Bhavsar *et al.* 2007). Andere Pathogene, wie *Mycobacterium tuberculosis* verhindern durch Manipulation der Wirtsprozesse die Reifung der Phagosomen und die damit verbundene Ansäuerung des Kompartiments. Diese Bakterien interagieren mit dem frühen endozytischen Weg (Diacovich und Gorvel 2010). Auch *C. burnetii* als obligat intrazelluläres Bakterium interagiert mit dem Phagozytosesignalweg. Es repliziert in sog. parasitophoren Vakuolen, die

sich aufgrund der Verschmelzung mit Lysosomen während der Phagosomenreifung durch einen sehr stark sauren pH auszeichnen. Die Entwicklung eines TypIV-Sekretionssystems ermöglicht es den Coxiellen Effektormoleküle in die Wirtszelle einzubringen, um die parasitophore Vakuole aufrechtzuerhalten und den Stoffwechsel der Wirtszelle für das eigene Überleben zu nutzen (Voth und Heinzen 2007).

1.3.2. Verbreitung von *C. burnetii* im Wirt und Reaktion des Immunsystems

Bisher bekannte Zielzellen von *C. burnetii* sind Monozyten bzw. Makrophagen. Insbesondere Alveolarmakrophagen spielen eine große Rolle, da bei Einatmung des Erregers durch kontaminierte Aerosole der erste Kontakt mit dem Wirt in der Lunge erfolgt (Khavkin und Tabibzadeh 1988; Sobotta *et al.* 2016). Die Invasion ist hierbei rezeptorabhängig (Capo *et al.* 1999). Es wurde nachgewiesen, dass *C. burnetii*-Stämme des LPS-Phasentyps I, z. B. der Stamm Nine Mile I (NMI), an sog. „leukocyte response“ Integrine $\alpha_V\beta_3$ binden. Der avirulente *C. burnetii*-Stamm NMII (Phasentyp II) hingegen braucht zusätzlich die Bindung an CR3 (Komplementrezeptor 3). Studien weisen daraufhin, dass gerade bei der Aufnahme in Immunzellen die Phagozytoserate für den avirulenten Stamm wesentlich höher ist als für den virulenten Stamm, gleichzeitig aber NMII über Zellabwehrmechanismen effektiver eliminiert wird (Capo *et al.* 1999). Meconi *et al.* (2001) konnten zudem für den Internalisierungsprozess des virulenten NMI-Stamm nachweisen, dass dieser durch Adhäsion an die Wirtszelle zur Aktivierung von Tyrosinkinasen führt. Damit einhergehende Phosphorylierungsprozesse aktivierten die Bildung von Pseudopodien sowie die Reorganisation des Zytoskeletts, welche letztendlich zur Phagozytose führten. Dieser Vorgang konnte beim avirulenten NMII nicht beobachtet werden.

Für Monozyten konnte von Dellacasagrande *et al.* (2000) gezeigt werden, dass die Bindung von *C. burnetii* an die Zelloberfläche via $\alpha_V\beta_3$ Integrin und dem bakteriellen LPS, die Produktion von Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) induziert. Zudem wurde festgestellt, dass beim avirulenten NMII-Stamm, durch seine erleichterte Detektion, d. h. leichtere Bindung an die bestimmten Rezeptoren aufgrund der verkürzten LPS-Struktur (Unterabschnitt 1.1.1), vermehrt IL-12 und TNF

zur Pathogenabwehr gebildet wird (van Schaik *et al.* 2013). Die Aufnahme von Coxiellen in Immunzellen wird ebenfalls durch die Detektion über TLRs gefördert. Insbesondere TLR-4 kann das LPS von *C. burnetii* binden und die Immunantwort gegenüber Coxiellen durch Granulombildung sowie die Zytokinproduktion steuern (Honstetter *et al.* 2004). In Wildtyp-Mäusen konnte nachgewiesen werden, dass eine Coxielleninfektion eine nachhaltige Granulombildung als schützende Immunreaktion hervorruft. Eine fehlende Expression von TLR-4 in TLR-4-defizienten Mäusen führte nur einer kurzfristigen Granulombildung. Mit einer veränderten Granulombildung war zudem eine verminderte Zytokinproduktion assoziiert, z. B. von IFN- γ und IL-10. Neben TLR-4 ist auch TLR-2 an der Erkennung und Aktivierung von Abwehrmechanismen bei Coxiellen beteiligt (Meghari *et al.* 2005). Die Kontrolle einer Coxielleninfektion scheint zudem T-Zell-abhängig zu sein, jedoch ist eine vollständige Eliminierung der Bakterien häufig nicht möglich (Ghigo *et al.* 2009). Das Überleben von *C. burnetii* ist höchstwahrscheinlich an die Minderung der T-Zell-Antwort gebunden. Mege *et al.* (1997) gingen davon aus, dass das Bakterium die Möglichkeit besitzt die Th1 Lymphokinproduktion herunterzuregulieren sowie die Antigenpräsentation zu behindern. Andoh *et al.* (2007) konnten zeigen, dass beim Fehlen von T-Zellen und der IFN- γ -Produktion eine Coxielleninfektion zum Tod der infizierten Mäuse geführt. Auch die Forschergruppe um Read stellte fest, dass ein Vorhandensein von CD4⁺- und CD8⁺-T-Zellen entscheidend für die erfolgreiche Eliminierung der Coxiellen ist (Read *et al.* 2010).

Neben den in der Lunge auftretenden Immunzellen stellen die erste Kontaktlinie auch die Lungenepithelzellen dar. Sie sind eine vitale Barriere zum Schutz vor Infektionen und zeichnen sich durch sehr engen Zell-Zell-Kontakt sowie die Beteiligung an der angeborenen Immunität aus (Eisele und Anderson 2011). TypII Pneumozyten z. B. unterstützen die Abwehr von Erregern mittels Sekretion von oberflächenaktiven Substanzen („surfactant“), reagieren sensibel auf Pathogeninvasion und sind in der Lage über Chemokin- und Zytokinsekretion die Immunantwort zu aktivieren oder deaktivieren (Castranova *et al.* 1988). Im Mausmodell konnte gezeigt werden, dass gerade auch Lungenepithelzellen dieses Typs erfolgreich von Coxiellen infiziert werden (Khavkin und Tabibzadeh 1988).

Trotz aktivierter Immunreaktion kann es zur Ausbreitung des Erregers im Wirt kommen und auch andere Organe, wie Euter, Darm oder Plazenta vom

Erreger besiedelt werden (Woldehiwet 2004). Die Hauptansiedlung erfolgt, bei Schafen und vor allem Ziegen, in der Plazenta (Roest *et al.* 2012). Mit Hilfe von Fluoreszenz *in situ* Hybridisierung (FISH) und Immunhistochemie konnten Jensen und Kollegen den Nachweis von extrem stark mit Coxiellen gefüllten Trophoblastzellen aus Ziegenplazenten erbringen (Jensen *et al.* 2007). Damit wird die Verbreitung über die Geburtsprodukte der Tiere ermöglicht. Von Maurin und Raoult (1999) konnte nachgewiesen werden, dass sich bis zu 10^9 Bakterien in einem Gramm Plazenta befanden. Dabei wurden auch hier die Coxiellen hauptsächlich in den Trophoblasten detektiert (Sánchez *et al.* 2006; Arricau-Bouvery und Rodolakis 2005). Das Vorkommen in Trophoblastzellen konnten Ben Amara *et al.* (2010) auch in *in vitro* Studien nachweisen. Sie infizierten eine humane Trophoblasten-Zelllinie (BeWo) mit *C. burnetii* für neun Tage und konnten zum einen die Bildung von Phagolysosomen und zum anderen die vermehrte Replikation innerhalb dieser belegen. Die Forscher gehen davon aus, dass Trophoblasten eine geeignete Nische zur Vermehrung von Coxiellen ohne Beeinflussung des Lebens der Wirtszelle darstellen. Trophoblastzellen als äußere Schicht der Blastozyste besitzen, wie auch die TypII Pneumozyten, epitheliale Eigenschaften.

Es konnte zudem ein sporadisches Ausscheiden des Erregers, u. a. bei Kühen, über den Kot nachgewiesen werden (Guatteo *et al.* 2007). Ein permanentes Freisetzen von Coxiellen wurde von Rodolakis und Kollegen über die Milch von Coxiellose-unauffälligen Kühen gezeigt (Rodolakis *et al.* 2007). Die Lokalisierung des Pathogens im Eutergewebe ist dabei der kritische Faktor und Ausgangspunkt für die kontinuierliche Freisetzung von Coxiellen in die Milch (Muskens *et al.* 2011). Bis jetzt ist noch nicht bekannt, welche Zelltypen für eine Persistenz und vermehrte Replikation im Euter förderlich sind.

1.3.3. Modulation des Wirtes durch *C. burnetii*

Viele Pathogene haben im Laufe der Evolution Strategien entwickelt, den Phagozytoseprozess für sich zu nutzen (Alonso und García-del Portillo 2004). Intrazelluläre Bakterien leben häufig innerhalb der sie umgebenden Phagosomen, jedoch meist unter Vermeidung der Fusion mit Lysosomen, wie dies bei Mykobakterien und auch Salmonellen beobachtet wurde (Vergne *et al.* 2004; Brumell und Grinstein 2004). Eine Ausnahme bilden dabei die Coxiellen, die sich an eine komplette

Phagolysosomenreifung angepasst haben.

C. burnetii wird innerhalb der Wirtszelle in Phagolysosomen eingeschlossen. Durch die Anpassung an ein Leben unter den extrem sauren Bedingungen in den CCVs entgehen bzw. inhibieren Coxiellen die Wirtszellabwehrmechanismen. Der saure pH ermöglicht die Aktivierung des Stoffwechsels der Coxiellen sowie den Eintrag von Nährstoffen in die Vakuole und bietet Schutz vor den Abwehrmechanismen des Wirtes, wie z. B. die Aktivierung des „oxidativen burst“ oder der Wirtszellapoptose (Waag 2007). Der Eintrag von Nährstoffen zum Überleben des Pathogens wird durch die Interaktion von CCV mit Autophagosomen gewährleistet (Romano *et al.* 2007). Wie auch bei anderen intrazellulären Bakterien gezeigt werden konnte, sind bakterielle Proteine der Schlüsselregulator zur Modulation von Wirtszellmechanismen (Bhavsar *et al.* 2007). Diese Effektorproteine werden meist über ein spezielles Sekretionssystem in den Wirt injiziert. *C. burnetii* besitzt hierfür das TypeIV Sekretionssystem (T4SS, speziell ein Dot/Icm Sekretion System, Carey *et al.* (2011)). Dies ist analog zum sehr gut charakterisierten System von *Legionella pneumophila*, welches auch hier notwendig zur Infektion und zum Überleben innerhalb der Wirtszelle ist (Beare *et al.* 2011; Carey *et al.* 2011). So konnte gezeigt werden, dass für *C. burnetii* *icdD*⁴ Mutanten, ohne kooperative Ansiedlung von wildtypischen Bakterien mit einem funktionalem T4SS in der CCV, eine intrazelluläre Vermehrung nicht möglich war. Die Identifizierung der Effektoren, welche in die Wirtszelle sezerniert werden, hat bis jetzt nur geringe Aufschlüsse darüber gegeben, welche Funktionen diese Substanzen aufweisen (Weber *et al.* 2013). Neueste Erkenntnisse zeigen, dass im *C. burnetii*-Genom Proteine mit Domänen kodiert sind, die auch in eukaryontischen Proteinen vorkommen. Dazu zählen u. a. Ankyrin-„repeat“ Bindedomänen (Anks), „Coiled-coil“ Domänen (CCDs), Leucin-reiche „repeats“, GTPase-Domänen oder auch Ubiquitinierungsverwandte Motive (Pan *et al.* 2008; Voth *et al.* 2009). Diese Proteine sind in der Lage mit Zellstrukturen, wie z. B. der phagosomalen Membran, Mikrotubuli und Mitochondrien, zu interagieren und dadurch die Wirtszellprozesse zu beeinflussen. So konnte die Arbeitsgruppe um Voth nachweisen, dass *C. burnetii* aktiv die Apoptoseprozesse innerhalb von Makrophagen inhibiert (Voth *et al.* 2007). Durch die anti-apoptotische Wirkung waren die Proteinmengen der aktivierten Caspase-3 wie

⁴Gen codierend für dimere NADP-abhängige Isocitrate Dehydrogenase, Nguyen *et al.* (1999)

auch der Caspase-9 und PARP (Poly-ADP Ribose Polymerase) durch Aktivierung von wirtszelleigenen anti-apoptotischen Proteinen drastisch reduziert. Zudem konnte nachgewiesen werden, dass Coxiellen die überlebensfördernden Proteine, wie Akt (Serin/Threonin-Proteinkinase) und Erk 1/2 (extrazelluläre signalregulierte Kinase 1 und 2) aktivieren und damit das Überleben innerhalb der Wirtszelle sichern (Boucherit *et al.* 2012; Voth und Heinzen 2009).

Viele Studien vor allem auf Transkriptom- aber auch auf Proteomebene konnten neue Effektorproteine von *C. burnetii* identifizieren, die Einfluss auf das Überleben von Coxiellen durch Modulation der Wirtszelle haben. Mahapatra und Kollegen untersuchten unter Verwendung von „microarray“-Analysen die Wirtsreaktion an Monozyten (Mahapatra *et al.* 2010). Humane Monozytenzellen wurden mit NMII infiziert und die Transkriptomdaten zwischen dem Zustand nach Infektion mit lebenden Coxiellen und mit Chloramphenicol-inhibierten Bakterien verglichen. Es stellte sich heraus, dass eine Vielzahl von Wirtsgenen auch schon durch inaktivierte Coxiellen beeinflusst wurde. Vor allem waren Wirtsgene betroffen, die bei der Immunantwort eine Rolle spielen, für Faktoren der Apoptosesignalwege kodieren oder zur Aufrechterhaltung der CCV durch Vesikeltransport beitragen. Die Forschergruppe um McDonough untersuchte humane HeLa-Zellen vor und nach einer Infektion mit *C. burnetii* (McDonough *et al.* 2013). Das Genom-weite Screening offenbarte Wirtszelleffektoren, die vor allem bei der bakteriellen Aufnahme, Vakuolenbildung bzw. Vesikeltransport und der intrazellulären Replikation des Bakteriengenoms förderlich waren. Der Vesikeltransport und die Phagosomenbildung werden für die erfolgreiche Replikation innerhalb der Wirtszelle benötigt. Zudem konnte auch schon durch Howe und Heinzen (2006) festgestellt werden, dass durch *C. burnetii* die Wirts-Cholesterolsynthese beeinflusst wurde. Eine Coxielleninfektion erhöhte nachweislich das zelluläre Cholesterol und darin involvierte Synthesegene. Cholesterol bildet die essentielle Komponente in der Säugerzellmembran. Es zeigte, dass Coxiellen eine Vielzahl von Stoffwechselwegen innerhalb der Wirtszelle manipulieren, um deren Überleben zu sichern.

Jedoch ist gerade auch auf Proteomebene nur sehr wenig über die Beeinflussung des tierischen Wirtes, insbesondere der Wiederkäuer, bekannt. Neben den Transkriptomstudien, die vor allem Auskunft über die Genexpression eines Organismus geben, können Proteomstudien zusätzliche Information über produzierte Proteine, Proteinstruktur, postrtranslationale Modifikationen sowie Protein-Protein-

Interaktionen erbringen. Skultety *et al.* (2005) und Samoilis *et al.* (2007) führten erste Proteomanalysen mit *C. burnetii* (Stämme NMI und NMII) durch. Es konnten anhand der Daten Proteomreferenzkarten der jeweiligen Stämme erstellt werden. Mehr als 200 „open reading frame“-Produkte wurden identifiziert. Darunter waren auch Proteine, die in den Pathogeneseprozess involviert sind, z. B. OmpH als Marker für Q-Fieber Endokarditis. In weiteren Studien wurden auch die verschiedenen Formen des Lebenszyklus (SCV und LCV) auf Proteomebene miteinander verglichen (Coleman *et al.* 2007; Vranakis *et al.* 2011). Es konnte eine Vielzahl an Proteinen von verschiedenen Coxiellenstämmen identifiziert werden, die vor allem Aufschluss über deren Pathogenese und die Immunität von Q-Fieber bringen (Toman *et al.* 2013). Samoilis *et al.* (2010) und Kollegen ermittelten mit Hilfe der massenspektrometrischen Analyse (ESI-MS/MS) eine Liste an potentiellen Effektormolekülen von *C. burnetii*, die durch Veränderung des Wirtszellprozesse ein Überleben des Bakteriums in der sauren Wirtszellvakuole ermöglichen. Die Arbeitsgruppe um Vranakis *et al.* (2011) analysierte neben coxiellären Proteinen zudem das Wirtszellproteom, welches durch den Erreger während einer persistierenden Infektion moduliert wurde. Bis jetzt gibt es jedoch kaum weitere Studien, die Veränderungen des Wirtes auf Proteomebene untersuchen, insbesondere die Beeinflussung derer Zellen, die im Reservoirwirt eine mögliche Nische für die Replikation und die Persistenz des Erregers darstellen.

1.4. Ziele dieser Arbeit

Zur Untersuchung der Interaktion von Coxiellen mit Wirtszellen wurden verschiedene *in vitro* Systeme etabliert. *C. burnetii* invadiert und repliziert in einer Vielzahl von Zellen, wie z. B. Verozellen oder Fibroblasten (Maurin und Raoult 1999; Voth und Heinzen 2007). *In vivo* konnten professionell phagozytierende Zellen, wie Monozyten oder Makrophagen als bevorzugte Zielzellen einer Coxiellen-Infektion nachgewiesen werden. Meist stammen die verwendeten Zelllinien jedoch nicht aus den in Abschnitt 1.2 aufgeführten natürlichen Wirtstieren. Die Analyse der Wirt-Erreger-Interaktion im wirtszellspezifischen *in vitro*-System würde dabei erste Erkenntnisse über die gegenseitige Einflussnahme der Interaktionspartner erbringen. Es ist sehr wichtig, die Interaktion des Erregers im jeweiligen Wirt zu verstehen, um eine Grundlage für eine gezielte Vorbeugung oder Behandlung der zoonotischen Tierkrankheiten zu schaffen.

Daher sollten in dieser Arbeit verschiedenen Epithelzelllinien untersucht werden, die aus den möglichen Ein- bzw. Austrittsorten des Wirtes stammen und damit im *in vitro*-Zellsystem ein mögliches Vorkommen von Coxiellen im Wirtstier widerspiegeln. Es wurden dafür bovine Epithelzelllinien von Lunge, Plazenta, Darm und Euter ausgewählt. Das Lungenepithel steht für den ersten Kontakt der Coxiellen mit dem Wirt. Die anderen Zelllinien verdeutlichen mögliche Austrittsorte von *C. burnetii*, die durch erhöhte Replikation, Persistenz und auch Freisetzung des Erregers gekennzeichnet sein können (Berri *et al.* 2001; Maurin und Raoult 1999). Um Epithelzellen als mögliche Zielzellen für Coxiellen zu untersuchen, sollen diese auf ihre Permissivität für den Erreger als auch auf die Wirtszellantwort anhand von zwei verschiedenen Coxiellenstämmen (virulenter Phase I und avirulenter Phase II-Stamm) getestet werden. Hierbei sollte das Hauptaugenmerk auf die Invasion, Replikation, Vitalitätsbeeinflussung des Erregers sowie die Aktivierung des Wirtszell-Immunsystems gelegt werden.

C. burnetii ist in der Lage, nach Invasion in eine Wirtszelle diese mittels sekretierten Effektorproteinen zu beeinflussen. Diese manipulieren eine Reihe von Wirtszellprozessen, sodass das Überleben von Coxiellen innerhalb der Zellen sichergestellt ist. Es sollte daher in dieser Arbeit die Modulation des Wirtes am Beispiel der Euterepithelzelle, die eine starke Replikation der Bakterien erlaubte, anhand von Proteomstudien untersucht werden. Damit sollte ein umfassender

Überblick über das Coxiellen-regulierte Wirtszellproteom und das in der Wirtszelle exprimierte Bakterienproteom erhalten werden. Es stellte sich auch die Frage, welche Eigenschaften der ausgewählten Epithelzelllinie gerade diese so attraktiv für eine Coxiellen-Infektion machen. Für die Untersuchungen sollte zunächst eine zweidimensionale differenzielle Gelelektrophorese (2D-DIGE) etabliert werden, um die Veränderung von Proteinen nach Infektion der Wirtszelle mit Coxiellen mittels MALDI-TOF Massenspektrometrie zu identifizieren. Zusätzlich sollte mittels gelfreier LC-MS/MS die Beeinflussung der Wirtszellen durch Coxiellen untersucht werden, um eine Quantifizierung der regulierten Wirtsproteine zu erhalten. Anhand von beiden Methoden sollten zudem bakterielle Proteine innerhalb der Euterzellen identifiziert werden. Damit dient die Arbeit durch Identifikation von Wirtszell- als auch Coxiellenproteinen und der damit verbundenen Beeinflussung von Stoffwechselprozessen zum besseren Verständnis von Coxiellen-Infektionen im bovinen Wirt.

2. Material und Methoden

2.1. Materialien und Bezugsquellen

2.1.1. Bovine epitheliale Zelllinien und Medien/Zusätze

Die in dieser Arbeit verwendeten bovinen epithelialen Zelllinien (Tabelle 2.1) wurden zur Erhaltung in Grundmedien (Tabelle 2.2; Gibco/Life Technology, Darmstadt, Deutschland) unter Zusatz von 10 % sterilem fetalem Kälberserum (FKS von Fisher Scientific, Schwerte, Deutschland; Hitzeinaktivierung bei 56 °C für 30 min) kultiviert. Zusätzlich benötigte die Euterzelllinie (U) zum Grundmedium folgende Substanzen: 10 ng/ml IGF-1, 5 ng/ml FGF (Peprotech, Hamburg, Deutschland), 5 ng/ml EGF, 1 µg/ml Hydrocortison (Sigma, Taufkirchen, Deutschland), 20 mM Hepespuffer (Fisher Scientific) und 2 mM L-Glutamin (Gibco). Die Darmzelllinie erhielt zusätzlich 1 % nicht-essentielle Aminosäuren (NEAA, Fisher Scientific).

Für experimentelle Analysen, z. B. Invasionsstudien und Vitalitätstests, wurde den Kulturgrundmedien nur 1 % FKS (ohne weitere Zugaben) zugesetzt und als Testmedien definiert.

2.1.2. Coxiellenstämme

Die Coxiellenstämme wurden in „African Green Monkey Kidney“ (BGM) Zellen nach dem Verfahren der kontinuierlichen Vermehrung von Arens (1983) kultiviert. Die Anzüchtung der Coxiellen erfolgte zunächst in konfluenten BGM-Zellen auf Deckgläschen in Polysterolgläschen. Nach drei bis sieben Tagen wurden die BGM-Zellen mittels Ultraschallverfahren aufgeschlossen und das so gewonnene Lysat zur Infektion von BGM-Zellen in Vierkantflaschen verwendet. Nach sechs Tagen wurden die infizierten Zellen abgeschabt und zur Infektion von BGM-Zellen in Zellkulturflaschen verwendet. Durch einen Mediumwechsel an jedem zweiten Tag

2. Material und Methoden

Tabelle 2.1.: **Verwendete bovine Epithelzelllinien**

Code	Zelllinie	Ursprung	Quelle	Referenz
L	Bel-26	fetale Lunge	CCLV ¹	(-)
G	FKD-R 971	fetaler Dünndarm	CCLV ^{1*}	(-)
Pm	BCEC	maternale Plazenta	TiHo ²	Bridger <i>et al.</i> (2007)
Pf	F3	fetale Plazenta	TiHo ²	Hambruch <i>et al.</i> (2010)
U	PS	Euter nach Laktation	INRA ³	Roussel <i>et al.</i> (2015)

¹ Collection of Cell Lines in Veterinary Medicine (CCLV) des Friedrich-Loeffler-Instituts (Insel Riems), Deutschland ^{*} Die bovine intestinale Epithelzelllinie FKD-R 971 wurde von Roland Riebe (RIE 971) generiert. ² Prof. Dr. Christiane Pfarrer, Institut für Anatomie an der Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, Deutschland ³ Pascal Rainard, INRA in Nouzilly und Universite Francois Rabelais de Tours in Tours, Frankreich

Tabelle 2.2.: **Verwendete Zellkulturmedien und Zusätze**

Code	Zelllinie	Grundmedium
L	Bel-26	Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM, 1,0 g/ml Glukose)
G	FKD-R 971	Iscove's Modified Dulbecco's Medium (IMDM)/Ham's F12 nutrient mix [1:1]
Pm	BCEC	DMEM (4,5 g/ml Glukose)/ Ham's F12 nutrient mix [1:1]
Pf	F3	DMEM (4,5 g/ml Glukose)/ Ham's F12 nutrient mix [1:1]
U	PS	Advanced DMEM/Ham's F12 nutrient mix [1:1]

Tabelle 2.3.: **Verwendete Coxiellenstämme**

Code	Isolatbezeichnung	Eigenschaft	Quelle
NMI	Nine Mile phase I RSA 493	virulent, aus Zecken isoliert	JLU ¹
NMII	Nine Mile phase II RSA 439 clone 4	avirulent, durch Passagierung aus NMI entstanden	FAU ²

¹ bereitgestellt von Dr. Carsten Heydel, aus Stammsammlung des Instituts für Hygiene und Infektionskrankheiten der Tiere, Gießen, Deutschland ² bereitgestellt von Dr. Anja Lührmann, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Deutschland

der Kultivierung wurden Zellkulturüberstände gewonnen, aus denen die Coxiellen über ein in Arens (1983) beschriebenes mehrstufiges Zentrifugationsverfahren in 0,89%iger NaCl-Lösung angereichert wurden (Tabelle 2.3). Die Lagerung erfolgte bei

-80 °C. Zur Quantifizierung wurde die sog. Gimenez-Färbung verwendet (Giménez 1965).

2.1.3. Oligonukleotide, Antikörper, Lösungen/Puffer

Die in der nachfolgenden Tabelle (Tabelle 2.4) aufgelisteten Oligonukleotide wurden zur Quantifizierung der Transkriptmengen mittels qRT-PCR verwendet. Die Synthese der Oligonukleotide erfolgte durch die Firma Jena Bioscience (Jena, Deutschland). Die in Tabelle 2.5 aufgelisteten Antikörper dienten den Nachweisreaktionen in Mikroskopiestudien (Immunfluoreszenz) und Western-Blot Analysen. Die Antikörper-Verdünnung entsprach der Verdünnung in den Gebrauchslösungen der Antikörper (Tabelle 2.5). Die verwendeten Lösungen und Puffer sind im Anhang (Tabelle A.3 ff.) aufgelistet.

Tabelle 2.4.: **Verwendete Oligonukleotide**

Oligonukleotid	Sequenz 5'–3'	Zielgen
GAPDH	F: GCG ATA CTC ACT CTT CTA CCT TCG A R: TCG TAC CAG GAA ATG AGC TTG AC	Glycerinaldehyd-3-phosphat-Dehydrogenase
IL-1 β	F: ACC TGA ACC CAT CAA CGA AAT G R: TAG GGT CAT CAG CCT CAA ATA ACA	Interleukin-1 β
IL-6	F: CTG AAG CAA AAG ATC GCA GAT CTA R: CTC GTT TGA AGA CTG CAT CTT CTC	Interleukin-6
TNF- α	F: TCT TCT CAA GCC TCA AGT AAC AAG T R: CCA TGA GGG CAT TGG CAT AC	Tumornekrosefaktor- α

F = forward R = reverse

Tabelle 2.5.: **Verwendete Antikörper**

Antikörper	Methode	Verdünnung	Bezugsquelle
Primärantikörper			
Anti-Cytokeratin-FITC	IF/WB	1:100/1:500	Fa. Th. Geyer
Anti-Vimentin	IF/WB	1:13/1:500	Fa. DAKO
Anti-ZO-2	IF/WB	1:50/1:1000	Fa. New Englands Biolabs
Anti-Coxiella	IF	1:5000	AG Lührmann ¹
Sekundärantikörper			
Anti-Rabbit IgG-FITC	IF	1:80	Fa. Sifn
Anti-Rabbit IgG-PE	IF	1:500	Fa. New Englands Biolabs
Anti-Mouse IgG-PE	IF	1:50	Fa. Southern Biotech
Anti-Rabbit IgG-AP	WB	1:2000	Fa. Dianova
Anti-Mouse IgG-AP	WB	1:2000	Fa. Boehringer Mannheim

¹ bereitgestellt von Dr. Anja Lührmann, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Deutschland AP = Alkalische Phosphatase FITC = Fluoresceinisothiocyanat PE = Phycoerythrin WB = Western Blot IF = Immunofluoreszenz

2.2. Zellkultur

2.2.1. Erhaltungskulturen

Alle Zellen (Tabelle 2.1) wurden zur Erhaltung unter regelmäßigem Passagieren (ein bis zweimal die Woche) in Zellkulturflaschen (25 cm² oder 75 cm²) bei 37°C und 5 % CO₂ kultiviert. Beim Passagieren der Zellen wurde das Medium entfernt und die Zellen mit sterilem PBS gewaschen. Das Ablösen der Zellen erfolgte mit Trypsin/EDTA-Gebrauchslösung (Tabelle A.3) bei 37°C und 5 % CO₂ für fünf bis 10 min. Das Zellkulturgefäß wurde anschließend mit FKS-haltigem, den Zellen entsprechendem Medium ausgespült und die Zellsuspension in Kulturröhrchen überführt. Es erfolgte eine Zentrifugation bei 200 x g und 20°C (Sorvall™ Legend XTR centrifuge, Rotor TX-1000, Thermo Scientific, Waltham, USA). Der Überstand wurde dekantiert und das Zellpellet im entsprechendem Kulturmedium resuspendiert. Ein Aliquot im Verhältnis 1:5 bis 1:20 (je nach Wachstum der Zelllinie) wurde in eine Zellkulturflasche, in die frisches Medium vorgelegt worden war, eingebracht.

2.2.2. Infektion der Zellen und Probenahme

Zur Durchführung von Experimenten wurden die Zellen in Multi-Well-Platten (96-, 24-, 6-Well) eingesät und für mindestens zwei Tage vor Beginn des Versuchs bei 37°C und 5 % CO₂ kultiviert, um Konfluenz der Zellen zu erreichen. Zum Anwachsen der Zellen wurde auch hier das Zellkulturmedium mit 10 % FKS (und eventuellen Zusätzen) verwendet und vor Versuchsbeginn gegen das Testmedium mit 1 % FKS ausgetauscht. Eine genaue Bestimmung der Zellzahl im Well erfolgte durch Ablösung der Zellen mittels Trypsin/EDTA-Gebrauchslösung und Anfärbung mit Trypanblaulösung in einer Neubauer-Zählkammer.

Die Epithelzellen wurden mit zwei verschiedenen Coxiellenstämmen (NMI und NMII) in Multi-Well-Platten infiziert und bei 37°C und 5 % CO₂ inkubiert. Es wurden in Vorversuchen verschiedene Infektionsdosen („Multiplicity of infection“, MOI) getestet. Die MOI ist das Verhältnis von infektiösen Partikeln zu den zu infizierenden Zellen der Zellkultur (Ellis und Delbrück 1939). Eine optimale Infektion war bei einer MOI von 100 gewährleistet und wurde für weitere Versuche angewendet. Zum einen wurden die Coxiellen für sieben Tage auf dem Zellmono-

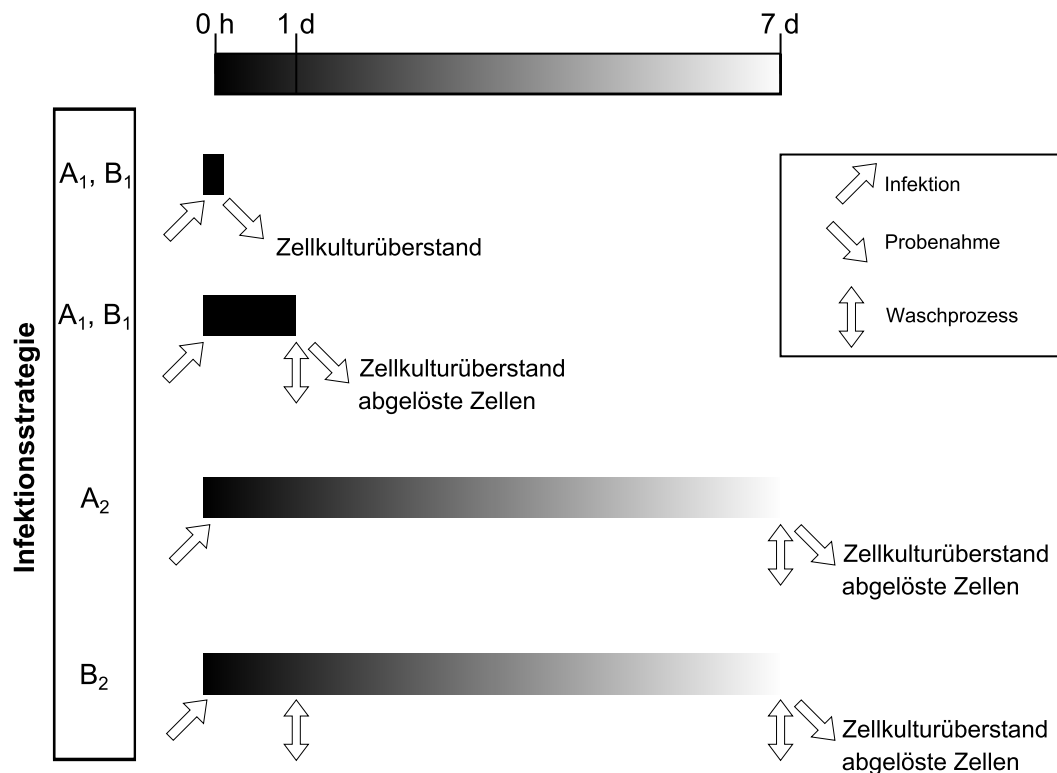


Abbildung 2.1.: **Schematische Darstellung des Versuchsablaufs.** Die Invasion und Replikation wurde anhand von zwei verschiedenen Infektionsstrategien ermittelt. Strategie B beinhaltet im Gegensatz zu Strategie A einen Waschschritt nach einem Tag.

A₁/B₁ - Referenzansätze, A₂/B₂ - eigentliche Versuchsansätze bis 7 d

layer belassen (Abbildung 2.1, Strategie A), zum anderen wurden bei Strategie B die nicht zellassoziierten Bakterien nach 24 Stunden durch dreimaliges Waschen mit PBS entfernt und neues Testmedium hinzugefügt. Die Probenahme des Zellüberstandes (entspricht der extrazellulären Fraktion) erfolgte bei beiden Strategien direkt nach der Aufgabe des Inokulums auf die Zellen (Zeitpunkt „0 h“), nach 24 Stunden und nach sieben Tagen. Die adhärennten Zellen wurden anschließend zwei bis dreimal mit PBS gewaschen und mit Trypsin/EDTA-Lösung abgelöst (zur Quantifizierung intrazellulärer und zellassoziierter Bakterien). Vor der Inaktivierung der Proben wurden die Zellen durch dreimalige „Auftau-Einfrierzyklen“ (bei -80 °C) aufgeschlossen und anschließend für 30 min bei 95 °C zur Hitzeinaktivierung inkubiert. Dieses Verfahren diente zudem der Gewinnung von coxiellärer und epithelialer DNA.

2.3. Molekularbiologische Methoden

2.3.1. Konzentrationsbestimmung von Nukleinsäuren

Die Bestimmung der Konzentration von DNA und RNA erfolgte mittels des NanoDrop™ 1000 Spektrophotometer (PepLab, Erlangen, Deutschland). Es wurde jeweils 1 µl bis 2 µl der Probe vermessen.

2.3.2. Quantitative „real-time PCR“ zur Bestimmung der Zell-assoziierten *C. burnetii* Genomäquivalente (GE)

Zur Bestimmung der Zell-assoziierten bzw. intrazellulären Bakterien wurde die, wie in Unterabschnitt 2.2.2 beschrieben, gewonnene DNA mittels Invisorb® DNA Cleanup-Kit (Strattec, Birkenfeld, Deutschland) nach Herstellerangaben aufgereinigt. Die Anzahl der GE wurde anhand der in Klee *et al.* (2006) beschriebenen „real-time PCR“ nachgewiesen. Dabei wurde die Anzahl der Bakterien mit Hilfe des Gens der Isocitratdehydrogenase (*icd*), welches bei *C. burnetii* nur einmal je Bakterienzelle vorkommt, quantifiziert. Die C_t -(cycle threshold)-Werte der technischen Replikate variierten um weniger als 0,51 und wurden zur Berechnung derjenigen GE verwendet, deren Werte mittels *icd*-tragendem Plasmid-Standard ermittelt wurden. Die Invasionsrate bezieht sich auf den Anteil zellassoziierter GE basierend auf den extrazellulär vorliegenden GE-Menge zum Zeitpunkt „0 h“ und der zellassozierten GE-Anzahl einen Tag (Strategie B) oder sieben Tagen (Strategie A) nach Infektion. Die Replikationseffizienz beschreibt die durchschnittliche Zunahme an GE von Tag 1 bis Tag 7 nach Infektion. Invasionsrate und Replikationseffizienz wurden aus vier biologischen Replikaten (unabhängigen Zellkulturen mit jeweils zwei technischen Replikaten) berechnet.

2.3.3. Reverse Transkription und Zytokin-spezifische „real-time PCR“

Neben dem Nachweis der Immunantwort der Epithelzellen während der Infektion mit *C. burnetii* wurde als Positivkontrolle die Stimulierbarkeit der Zellen mittels *E. coli* O111:B4-LPS (5 µg/ml) untersucht. Als zusätzliche Kontrollen der Stimulation dienten Hitze-inaktivierte Suspensionen der Stämme NMI und NMII. Nach

Probennahme der Zellen (Abbildung 2.1) wurde die RNA mittels Mini Kit (Qiagen, Hilden, Deutschland) nach Herstellerangaben isoliert. Um DNA-Kontaminationen zu vermeiden, wurde die RNA mittels „RNase-free DNase“ Set (Qiagen) aufgereinigt. Nach Konzentrationsbestimmung (Unterabschnitt 2.3.1) wurden gleiche Mengen an RNA in cDNA transkribiert und die relative Genexpression von verschiedenen Wirtszytokinen im Vergleich zum „Housekeeping Gen“ GAPDH mittels quantitativer „real-time SYBR Green-based PCR“ (Applied Biosystem, Waltham, USA) unter Verwendung von ABI Prism®7500 (Applied Biosystem) bestimmt (Sobotta *et al.* 2016). Für alle Oligonukleotide (sog. Primer, Tabelle 2.4) wurde eine „Annealing“-Temperatur von 60 °C verwendet. Das PCR Programm umfasste Denaturierung von 10 min bei 95 °C, gefolgt von 39 Zyklen, bestehend aus der Primeranlagerung „Annealing“/Elongation von einer Minute bei 60 °C und einer Schmelzphase für 15 min bei 60 °C. Die relative Genexpression wurde mit Hilfe der Expressionsoftware REST berechnet (Pfaffl *et al.* 2002).

2.4. Biochemische Methoden

2.4.1. Isolation von Wirtszell- und Coxiellenproteinen

Zur Gewinnung von ausreichend Proteinen wurden die Infektionsversuche in Zellkulturflaschen (75 cm²) nach Infektionsstrategie A (Abbildung 2.1) durchgeführt. Die Zellen wurden zusätzlich zur Erhaltung einer Infektionsrate von $\geq 50\%$ zunächst für sieben Tage inkubiert, dann wurden die gesamten Zellen unter Verwendung von Accutase® (Sigma) zur Zellablösung (wie in Abschnitt 2.2) passagiert und anschließend nochmals sieben Tage inkubiert. Zur Probenahme wurde der Überstand abgenommen, die Zellen einmal mit PBS und zweimal mit Tris/Sucrose-Lösung (Tabelle A.3) gewaschen. Die Ablösung der Zellen erfolgte wieder mit Accutase für 10 min bei 37 °C. Die Zellen wurden anschließend in Tris/Sucrose-Lösung aufgenommen und zur Abtötung der Coxiellen Hitze-inaktiviert (30 min bei 95 °C). Nach Zentrifugation (7 min bei 400 x g) wurde die Isolation von Proteinen aus infizierten und uninfizierten Epithelzellen unter denaturierenden Bedingungen mittels TCA/Aceton-Fällung durchgeführt. Das Pellet wurde in 500 µl, auf -20 °C vorgekühlter, Fällungslösung (Tabelle A.3) aufgenommen, gründlich mittels Vortexer gemischt und über Nacht bei -20 °C inkubiert. Am nächsten Tag wurde die

Probe für 30 s gut gemischt und für 15 min bei 4 °C und 12000 x g zentrifugiert. Das Pellet wurde zweimal mit 500 µl eiskalter 90 %iger Aceton-Waschlösung (versetzt mit 0,3 % (w/v) DTT; (Tabelle A.3)) gewaschen und danach 5 min bei Raumtemperatur getrocknet. Das Lösen der Proteine erfolgte in 2D-Lysepuffer (Tabelle A.3) unter Resuspendieren und 5 x 2 min Inkubation im Ultraschallbad. Anschließend wurden die Proben bei -80 °C für mindestens eine Stunde eingefroren. Nach dem Auftauen wurden die Proben bei 16 °C für 20 min und 16000 x g zentrifugiert. Der Überstand enthielt die löslichen Proteine und wurde bis zur Verwendung bei -80 °C gelagert.

2.4.2. Konzentrationsbestimmung von Proteinen

Die Bestimmung der Proteinkonzentration erfolgte mittels 2D-Quant Kit (GE Healthcare Life Science, Freiburg, Deutschland) nach Herstellerangaben. Es wurde jeweils 5 bis 10 µl der Proteinproben verwendet. Die Absorption wurde im 96-Well-Format (100 µl Aliquot je Well) mit einem Absorptionsmessgerät (Absorbance reader CM Sunrise/Tecan, Männedorf, Schweiz) bestimmt.

2.4.3. SDS-Polyacrylamid-Gelelektrophorese (SDS-PAGE)

Die Auftrennung der Proteine erfolgte mit fertigen SDS-Polyacrylamidgelen (NuPAGE® Novex 4–12 % Bis-Tris-Gele von Invitrogen, Karlsruhe, Deutschland). Nach Einstellung der Proteine auf die gewünschte Konzentration mittels 2 x SSB (Sample Solution buffer) wurden diese für 5 min bei 95 °C denaturiert. Die Auftrennung der Proteine wurde bei 200 V für 30 bis 45 min in 1 x NuPAGE® MES SDS Running Buffer durchgeführt. Als Proteingrößenmarker diente ein vorgefärbter Standard (Novex® Sharp Pre-stained Protein Standard, LC5800, Fisher Scientific, Schwerte, Deutschland). Zur Visualisierung der Proteine wurde eine kolloidale Coomassie-Färbung verwendet. Dazu wurden die Gele in Fixierlösung für eine Stunde geschwenkt und über Nacht in Coomassie-Brilliant-Blau-Färbelösung inkubiert (Tabelle A.3). Das Waschen bzw. Entfärben der Gele erfolgte in 25 % (v/v) Methanol-Waschlösung für mindestens eine Stunde.

2.4.4. Western Blot Analyse

Zur Bestimmung der Epithelzellmarker wurde die Western Blot Analyse genutzt. Hierzu wurden die mit der SDS-PAGE aufgetrennten Proteingemische auf eine PVDF-Membran mittels Trans-Blot® SD (SemiDry Transfer Cell, Bio-Rad, Hercules, USA) übertragen. Der Aufbau erfolgte nach Herstellerangaben. Transferiert wurde für 10 min bei 12 Volt. Zur Verhinderung unspezifischer Bindungen wurde anschließend die Membran für eine Stunde bei Raumtemperatur in Blockierlösung gegeben. Es folgte die Inkubation mit primären Antikörpern, gelöst in 1 x PBS/Tween bei 4 °C über Nacht (oder bei Raumtemperatur für eine bis zwei Stunden). Anschließend wurde die Membran dreimal für 5 min in 1 x PBS/Tween gewaschen und für eine Stunde mit den sekundären Antikörpern, gelöst in 1 x PBS/Tween, bei Raumtemperatur inkubiert. Nach folgendem zweimaligem Waschen mit 1 x PBS/Tween und einmaligem Waschen mit Alkalischem Phosphatasepuffer (APP), erfolgte die Detektion mit NBT/BCIP-Substratlösung bis zur gewünschten Bandenintensität. Das Abstoppen der Immunfärbereaktion erfolgte mittels Wasserzugabe.

2.4.5. Cyanin-Dye Markierung der Proteinproben zur DIGE-Analyse

Die DIGE¹-Analyse wurde verwendet um differenziell regulierte Proteine von infizierten und nicht-infizierten Epithelzellen nachzuweisen. Die in Unterabschnitt 2.4.1 erhaltenen Proteine wurde mittels 3Dye™ 2D DIGE Kits von Lumiprobe (Hannover, Deutschland) markiert. Es wurde ein „Minimal-Labeling“ verwendet, wobei 50 µg Protein mit 300 pmol CyDye DIGE Fluophor, welches in Dimethylformamid gelöst wurde, inkubiert wurden (in Anlehnung an Wartenberg *et al.* (2012)). Die Proben für infizierte Zellen wurden mit Cy3, uninfizierte mit Cy5 markiert. Für den globalen internen Standard, d. h. ein Pool aus den Proben von infizierten und uninfizierten Zellen, diente Cy2 als Markierung. Die Inkubation der Proben mit den entsprechenden Fluophoren erfolgte auf Eis im Dunkeln für 30 min. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 10 mM L-Lysin abgestoppt. Gleiches Volumen an 2D-Lysepuffer mit „Pharmalyte 3-10“-Zusatz wurde zum Reaktionsansatz hinzugefügt. Ebenfalls wurde die gleiche Menge der markierten Proben kombiniert

¹ „Difference in gel electrophoresis“, Minden *et al.* (2009)

und mit ca. 100 µg bis 150 µg unmarkiertem Proteinextrakt (Pool aus infizierter und uninfizierter Probe) gemischt. Die Erhöhung des Proteinsgehalts der Proben ist Voraussetzung für eine spätere massenspektrometrische Analyse. Es wurden je Versuchsbedingung vier biologische Replikate verwendet.

2.4.6. 2D-Gelelektrophorese

Die 2D-Gelelektrophorese, welche zur Auftrennung von Proteingemischen verwendet wurde, basiert auf der in Kniemeyer *et al.* (2005) beschriebenen Methode.

2.4.6.1. Isoelektrische Fokussierung (IEF) – Erste Dimension

Mit Hilfe der Isoelektrischen Fokussierung werden die Proteine des Gesamtzelllysates anhand ihres isoelektrischen Punktes aufgetrennt. Dazu wurden 24 cm lange IPG-Streifen mit nicht-linearem pH-Bereich von 3–11 (Immobiline Dry Strip pH 3–11 NL, GE Healthcare Life Science) 16 bis 20 Stunden in Rehydrationspuffer vor der IEF im Dunkeln gequollen. Das Austrocknen der Streifen wurde durch Übersichtung mit ImmobilinedryStrip Cover Fluid (GE Healthcare Life Science, Freiburg, Deutschland) verhindert. Für die IEF wurden die Streifen auf einem Keramikträger positioniert und in die Ettan IPGphorII (GE Healthcare Life Science, Freiburg, Deutschland) eingesetzt. Der weitere Zusammenbau erfolgte nach Herstellerangaben. Die Proteinproben (Gemisch aus 150 µg CyDye-markierten Proteinen und 100 µg bis 150 µg unmarkiertem Proteinextrakt) wurden mittels anodischem „Cup-loading“ während der IEF in die Streifen eingebracht. Für die IEF wurde folgendes Programm angewendet: 1. Gradient 3 h 300 V, 2. Gradient 4 h 600 V, 3. Gradient 4 h 1000 V, 4. Gradient 4 h 8000 V, 5. „Step“ konstante 8000 V bis zum Erreichen von 24.000 Vh. Die Streifen wurden anschließend bei -80 °C eingefroren.

2.4.6.2. Proteinauftrennung mittels SDS-PAGE – Zweite Dimension

Bei der zweiten Dimensionstrennung erfolgt die Separation anhand des Molekulargewichts der Proteine. Dazu wurden die nach der IEF eingefrorenen Streifen zunächst in Äquilibrationpuffer mit 1 % (w/v) DTT und anschließend in Äquilibrationpuffer mit 2,5 % (w/v) Iodacetamid für jeweils 20 min unter leichtem

Schütteln inkubiert. Die Streifen wurden auf DIGE-Fertiggele (DIGE Gel – 12.5 % Polyacrylamidgel, GE Healthcare Life Science, Freiburg, Deutschland) gegeben, mit Agaroseversiegelungslösung überschichtet und in einer Ettan™ DALTsix Elektrophoresekammer (Modular System, GE Healthcare Life Science) aufgetrennt. Die SDS-PAGE erfolgte mit dem DIGE Buffer Kit (GE Healthcare Life Science). Das Einlaufen der Proteine ins Gel wurde bei 1 W je Gel für eine Stunde, die folgende Trennung der Proteigmische mit 15 W je Gel für vier bis fünf Stunden durchgeführt.

2.4.6.3. Auswertung und Nachfärbung der DIGE-gefärbten Proteingele

Nach Ablauf der zweiten Dimension (SDS-PAGE) wurden die Gele mittels Ettan DIGE Imager oder dem Typhoon 9410 Scanner (GE Healthcare Life Science) bei einer Auflösung von 100 µm gescannt. Beim Typhoon Scanner wurden folgende unterschiedliche Laser zur Detektion der markierten Proteine verwendet: Cy2 – 488 nM (blau), Cy3 – 532 nM (grün) und Cy5 – 633 nM (rot). Je nach Beladungsstärke der Gele wurde die Laserempfindlichkeit eingestellt. Die Kanäle mit entsprechenden Filtern für Cy2, Cy3 und Cy5 wurden ebenfalls beim Ettan DIGE Imager verwendet. Die Belichtungszeit wurde auch hier der Gelbeladung angepasst, um Spotsättigung zu vermeiden. Die Auswertung der DIGE-Gele erfolgte mittels DECODON Delta2D Software (Version 4.5.1, DECODON, Greifswald, Deutschland). Zum Nachfärben der Proteine, um diese ggf. aus dem Gel zu isolieren, wurde die Kolloidale Coomassie Färbung, wie in Unterabschnitt 2.4.3, angewendet. Die Fixierung und das Entfärben der Gele erfolgte jedoch über Nacht.

2.4.7. Isolierung, Verdau und Identifizierung der Proteine aus 2D-DIGE Gelen

Zur Identifizierung der mit kolloidaler Coomassiefärbung detektierten Proteine wurden diese aus den Gelen ausgestochen und nach einem modifizierten Protokoll von Shevchenko *et al.* (1996) tryptisch verdaut. Dazu wurden die Gele zuerst mit Wasser gewaschen und anschließend die gefärbten Proteinspots per Hand ausgestochen. Die Gelstücke wurden mit 100 µl bis 200 µl 50 mM NH_4HCO_3 /Acetonitril [1:1] (v/v) zweimal für 15 min gewaschen. Es folgte danach ein Wechsel zwi-

schen Zugabe und Abnahme von 100 µl Acetonitril (Gelschrumpfen) und 50 mM NH_4HCO_3 (Rehydratation der Gelstücke). Im Anschluss wurden die Gelstücke mit 50 µl bis 100 µl Acetonitril zum Schrumpfen bedeckt. Die gesamte Flüssigkeit wurde entfernt und zusätzlich die Gelstücke in einem Zentrifugalverdampfer (Eppendorf Concentrator 5301, Hamburg, Deutschland) für 5 min komplett getrocknet. Für den Peptidverdau wurden die Gelstückchen mit 10 µl aktivierter Trypsinlösung² für 30 min auf Eis inkubiert. Im Anschluss wurde die Flüssigkeit entfernt und zu den Gelstücken 2 µl bis 3 µl 25 mM NH_4HCO_3 hinzugefügt. Die Ansätze wurden über Nacht bei 37°C weiter verdaut. Zur Peptidextraktion wurden die Fragmente mit 10 µl Extraktionspuffer (0,1 % (v/v) TFA/Acetonitril, 1:1) versetzt und für 10 min im Ultraschallbad behandelt. Im Anschluss erfolgte eine weitere Inkubation für eine Stunde bei Raumtemperatur. Der Überstand wurde in ein neues Reaktionsgefäß übertragen und in einem Zentrifugalverdampfer getrocknet, um eine Lagerung bei -20°C zu ermöglichen.

Die Identifikation der Peptidfragmente erfolgte mittels Massenspektrometrie unter Anleitung von Dr. Olaf Kniemeyer und Maria Pötsch am Leibniz-Institut für Naturstoff-Forschung und Infektiologie, dem Hans-Knöll-Institut in Jena. Dazu wurden die getrockneten Peptide mit 5 µl bis 10 µl (je nach Größe) 0,1 % (v/v) TFA/Acetonitril (1:1) versetzt und für 10 min im Ultraschallbad behandelt um diese in Lösung zu bringen. Im Anschluss wurde 1 µl tryptisch verdaute Proteinlösung mit 1 µl Matrixlösung (HCCA-TA30) auf eine MS-Target-Platte (MTP anchor chip 384, Bruker Daltonics, Bremen, Deutschland) aufgetragen und im Massenspektrometer (UltraflexI, Bruker Daltonics, Bremen, Deutschland) analysiert. Die dadurch erhaltenen Spektren wurden durch NCBI-Datenbanksuche mit dem Programm MASCOT 2.1.0 (Matrix Science, London, Großbritannien) identifiziert. Als statistische Signifikanzgrenze wurde ein „MASCOT Score“ von $P \leq 0,05$ gewählt. Die Auswertung erfolgte mit ProteinScape 2 (Bruker Daltonics).

2.4.8. Gel-freie Proteomanalyse – LC-MS/MS-Bestimmung

Die Proteingemische, welche bei der DIGE-Analyse Verwendung fanden, wurden nochmals mittels Markierungs-abhängiger LC-MS/MS-Bestimmung untersucht.

²20 µg/ml Trypsin (Promega, Mannheim, Deutschland) in 25 mM NH_4HCO_3 ; Aktivierung bei 30°C 15 min

Durch die enthaltenen Harnstoff-reichen Puffer mussten diese jedoch speziell aufgereinigt werden, um eine Markierung für die LC-MS/MS-Analyse zu ermöglichen.

Die Proteine wurden zunächst filtriert (3 kDa Filter, VWR, Darmstadt, Deutschland) um Substanzen, wie z. B. Harnstoff, Thioharnstoff, CHAPS zu entfernen, welche die Markierung der Proben zur LC-MS/MS-Analyse behindern. Dazu wurden die Proben auf die Filter aufgetragen und für 15 min und 21900 x g zentrifugiert, der Überstand verworfen und nochmalig unter Zugabe von 200 µl 100 mM TEAB (aus 1 M TEAB, Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA) zentrifugiert. Nach Verwerfung des Überstandes wurden die Proteine in 50 µl 100 mM TEAB gelöst und in ein neues Reaktionsgefäß überführt. Nach Aufkonzentration der Proteine mittels einem Zentrifugalverdampfer (SpeedVac, Thermo Scientific) wurden die Proben mindestens 15 min bei -20°C eingefroren. Im Anschluss erfolgte eine Methanol/Chloroform-Fällung (beide Lösungen -20°C gekühlt). Zur besseren Phasentrennung wurde eiskaltes Wasser hinzugefügt und bei 14000 x g, 4°C für 5 min zentrifugiert. Die obere (wässrige) Phase wurde entfernt und nochmals Methanol hinzugefügt. Nach weiterer Zentrifugation wurde der Überstand verworfen (Methanol entfernen) und das Pellet in einem Zentrifugalverdampfer (SpeedVac, Thermo Scientific) für maximal 5 min getrocknet. Anschließend wurden 50 µl LC/MS-Lysepuffer (Tabelle A.3) zum Pellet gegeben und das Pellet für 15 min im Ultraschallbad gelöst. Zu jeder Proben wurden 4 µl Benzoase (25 U/µl, Novagen/Merck, Darmstadt, Deutschland) gegeben und für 30 min bei 37°C inkubiert. Anschließend erfolgten mehrere Zentrifugationsschritte zur Sammlung des Proteinüberstandes (15 min, 14000 x g, 4°C). Die Proteinkonzentration wurde mittels Merck Millipore Direct Detect System (Darmstadt, Deutschland; Detektionsbereich: 0,25 µg bis 5 µg) nach Herstellerangaben bestimmt. Die entsprechende Volumina für 100 µg Protein wurden in ein neues Reaktionsgefäß pipettiert und auf 100 µl mit 100 mM TEAB auffüllt. Die Proben wurden mit 5 µl Reduktionspuffer (Tabelle A.3) zum Aufschluss von Disulfidbindungen bei 55°C für eine Stunde und anschließend mit 5 µl Alkylierungspuffer (Tabelle A.3) für 30 min im Dunkeln zur Alkylierung der reduzierten Cysteinreste inkubiert. Nach Einfrieren der Gemische bei -20°C wurde nochmals eine Methanol/Chloroform-Fällung wie oben beschrieben durchgeführt. Die anschließende Proteinprecipitation erfolgte nach dem Protokoll von Wessel und Flügge (1984). Das durch Eindampfen entstandenen Pellet wurde diesmal in 100 µl TEAB aufgenommen und für 20 min im Ultraschallbad gelöst. Nach Zugabe von

Peptidverdaupuffer (Trypsin+LysC Protease Mix (NB Premium Grade, Serva) in 50 mM Resuspensionspuffer (Essigsäure, Promega, Madison, USA), 4 µl je 100 µg Protein) erfolgte die Inkubation bei 37°C für 18 Stunden.

Die weitere Durchführung, welche das Markieren der Proben sowie die Messung mittels LC-MS/MS beinhaltet, erfolgte durch Dr. Thomas Krüger am Leibniz-Institut für Naturstoff-Forschung und Infektiologie, dem Hans-Knöll-Institut in Jena. Die tryptisch verdauten Peptide wurden (15 min, 14000 x g, 4°C) mittels 10 kDa MWCO Zentrifugationsfilter (VWR, Darmstadt, Deutschland) filtriert und zur Markierung mittels TMT 6-plex (Thermo Fisher, Waltham, USA) bereitgestellt. Die Markierung erfolgte nach Herstellerangaben. Die drei biologischen Replikate der infizierten Proben wurden mit TMT-126, TMT-128 und TMT-130 Reagenzien, die uninfizierten Kontrollen mit TMT-127, TMT-129 und TMT-131 markiert. Nach Stoppen der Reaktion (8 µL 5 % (v/v) Hydroxylamin, 15 min) wurden alle Proben zusammengeführt, im Zentrifugalverdampfer (Speed Vac) getrocknet und in 60 µl 0.05 % (v/v) TFA in 2/98 (v/v) Acetonitril/H₂O für die LC-MS/MS Analyse gelöst.

Die Messung und weitere Probenbearbeitung sowie Auswertung erfolgte wie bereits in Baldin *et al.* (2015) beschrieben. Die „Tandem mass spectra“ wurden mit der UniProt Protein Referenzdatenbank³ von „*Bos taurus*“ (Status: 05.10.2015) und „*Coxiella burnetii*“ (Status: 15.10.2015) unter Verwendung der Algorithmen von Mascot v2.4.1 (Matrix Science, UK), Sequest HT und MS Amanda abgeglichen. MTM Reporter-Ionenratios wurden aus dem Vergleich von infizierten Proben und nicht-infizierter Kontrolle (126/127, 128/129, 130/131) bei allen biologischen Replikaten berechnet. Nur einheitliche Peptide wurden zur Quantifizierung berücksichtigt. Die Proteomdaten zu *C. burnetii* wurden nur identifiziert, jedoch nicht quantifiziert, da Proben des Bakteriums ohne Wirtseinfluss (z. B. in axenischem Medium) fehlten.

³<http://www.uniprot.org/>

2.5. Zytologische Methoden

2.5.1. Immunfluoreszenzmikroskopie

Zum Nachweis der Epithelzellmarker sowie zur Detektion von *C. burnetii* wurden fluoreszenzmikroskopische Studien durchgeführt. Die verwendeten Antikörper mit entsprechenden Verdünnungen sind in Tabelle 2.5 aufgeführt. Die Zellen wurden mit 4%iger Formaldehydlösung für 24 h fixiert und bis zur Färbung bei 4 °C gelagert. Zur Vorbereitung der Färbung wurde die Fixierlösung unter einem Abzug abgenommen und die Zellen mit PBS gewaschen.

2.5.1.1. Nachweis von Zytokeratin und Vimentin

Der Nachweis der Zytoskelettbestandteile Zytokeratin und Vimentin wurde in einem Präparat durchgeführt: Nach Fixierung und Waschschrift wurden die Zellen mit Triton X-100 (0,1 % in PBS) für 10 min bei Raumtemperatur permeabilisiert. Im Anschluss erfolgte die Inkubation für 15 min mit 50 nM NH₄Cl bei Raumtemperatur. Nach zweimaligem Waschen mit PBS wurde die erste Antikörperlösung für eine Stunde im Dunkeln zugegeben, z. B. der anti-Zytokeratin Antikörper, welcher bereits FITC gekoppelt ist und zudem die Gebrauchslösung des PE-gekoppelten anti-Vimentin Antikörpers (anti-Vimentin Antikörper und PE-markierter anti-Maus IgG Antikörper wurden vorher mindestens 30 min zusammen im Dunkeln vorinkubiert). Nach zweimaligem Waschen wurde das Präparat in Blockierungslösung (PBS mit 1 % FKS) für 20 min inkubiert und anschließend gewaschen. Zur Anfärbung der Zellkerne wurde DAPI (0,5 µg/ml) verwendet. Die Färbung erfolgte hier im Dunkeln bei Raumtemperatur für 5 min mit anschließendem Waschschrift. Zum Eindecken wurde DABCO-Eindeckelmedium (Sigma) auf die Präparate getropft und diese anschließend luftdicht mit Glasplättchen versehen. Die Betrachtung erfolgte mittels Fluoreszenzmikroskop (Olympus CK40; Kamera: Leica DFC420C, Software: Leica Application Suite (LAS) Version 3.7.0 [Build: 681]).

2.5.1.2. Nachweis von *C. burnetii* und Zonula occludens-2

Zum Nachweis von *C. burnetii* in Epithelzellen und der Zonula occludens als Epithelzellmarker wurde nach dem Waschen der Zellen, wie folgt, weiter verfahren:

Es fand zunächst eine Inkubation mit eiskaltem 100%igem Methanol für 1 min bei Raumtemperatur statt. Im Anschluss folgte wieder ein Waschschriff mit PBS und die Inkubation für 15 min mit 50 nM NH_4Cl bei Raumtemperatur. Nach Entfernen der Lösung wurden ohne zusätzliches Waschen die Zellen mit der Blockierungslösung (PBS mit 1 % FKS) versetzt und für 30 bis 45 min im Dunkeln bei Raumtemperatur inkubiert. Nach nochmaligem Waschen erfolgte die Zugabe des primären Antikörpers für 30 min (bis eine Stunde) im Dunkeln bei Raumtemperatur. Nach anschließendem Waschen wurde der sekundäre Antikörper für 30 min (bis eine Stunde) im Dunkel zugegeben. Im Anschluss erfolgte die Kernfärbung und das Eindecken der Präparate.

Diese Methodik zum Nachweis von *C. burnetii* wurde zusätzlich bei der Bestimmung der Infektionsrate der Epithelzellen angewendet.

2.5.1.3. Nachweis der Ansäuerung des Phagolysosomens

Zum Nachweis der Ansäuerung des Phagolysosomens wurde LysoTracker DND99 (red; Invitrogen/Life technologies, Darmstadt, Deutschland) verwendet. Nach Infektion der Zellen für sieben Tage (nach Infektionsstrategie A, Abbildung 2.1) wurde das Medium der Zellen entfernt und Testmedium mit darin enthaltenem LysoTrackerfarbstoff (1:5000) für (ein bis) zwei Stunden zu den Zellen gegeben. Die Inkubation erfolgte bei 37 °C. Im Anschluss wurde das Medium entfernt und die Zellen wie im Unterabschnitt 2.5.1 beschrieben fixiert. Zusätzlich erfolgte im Präparat der Coxiellen-Nachweis. Hierbei ist darauf hinzuweisen, dass der verwendete Anti-Coxiellen Antikörper diesmal mit einem FITC-markiertem sekundären Antikörper, wie in Unterabschnitt 2.5.1.2 beschrieben, inkubiert wurde (Tabelle 2.5).

2.5.2. Transmissionselektronenmikroskopie (TEM)

Zur Charakterisierung der Epithelzellen, der Detektion von *C. burnetii* und der morphologischen Charakterisierung von Coxiellen enthaltenden parasitophoren Vakuolen in den Epithelzellen wurde die Transmissionselektronenmikroskopie genutzt. Dazu wurden die Epithelzellen in 6-Well-Platten bei 37 °C und 5 % CO_2 bis zur 80%igen Konfluenz der Zellen kultiviert und anschließend nach der unter Abbildung 2.1 dargestellten Strategien infiziert. Nach sieben Tagen wurde der Zellüberstand entfernt und die Zellen mit 2,5 % Glutaraldehyd in Cacodylatpuffer

(0,1 M pH 7.2) für zwei Stunden bei 4°C fixiert. Im Anschluss wurden die Zellen mit einem Zellschaber von Kulturplatte entfernt und in einem Reaktionsgefäß gesammelt. Die weitere Vorgehensweise erfolgte wie in Goellner *et al.* (2006) beschrieben. Der Ultradünnschnitt wurde mittels Transmissionselektronenmikroskop ausgewertet (Tecnai 12; FEI, Eindhoven, Niederlande).

2.5.3. Verfahren zur Bestimmung der Zellvitalität

2.5.3.1. MTT Test

Der Einfluss einer Coxielleninfektion auf die Vitalität der Epithelzellen wurden anhand von zwei verschiedenen Assays untersucht. Die metabolische Aktivität der Zellen konnte mittels kolorimetrischem MTT (3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-Diphenyltetrazoliumbromid) Test untersucht werden (Mosmann 1983). Die Grundlage des Tests beruht auf der Reduzierung des Tetrazolium-Farbstoffes MTT zu Formazan in lebenden Zellen. Die Absorptionswerte der gelösten Formazan-Kristalle ist proportional zur Anzahl an lebensfähigen Zellen.

Zur Durchführung des Tests wurden die bovinen Epithelzellen in einer 96-Well-Platte (Corning Costar®, Sigma) bis zu einer Konfluenz der Zellen von 80 % kultiviert. Der Mediumüberstand wurde abgenommen und bei -20°C eingefroren. Die Zellen wurden mit 20 µl MTT (Sigma; 5 mg/ml in PBS) versetzt. Es erfolgte eine Inkubation für vier Stunden bei 37°C, anschließend wurden die Zellen mit 20 µl 3 % SDS-Lösung lysiert. Das gebildete Formazan wurde mit 100 µl einer Isopropanol/HCl-Lösung (100 % Isopropanol mit 0,04 n HCl) gelöst. Dazu wurde die Kulturplatte mindestens 5 min auf einem Schüttler bei 1100 U/min inkubiert. Die Absorption wurde bei 550 nm an einem ELISA Reader (Tecan absorbance reader, CM Sunrise, Switzerland) gemessen. Die Beeinflussung der Zellen durch die Infektion wurde im Vergleich zur uninfizierten Zellkontrolle (Mock), welche mit NaCl behandelt war, ermittelt.

2.5.3.2. LDH Test

Zusätzlich zur Überprüfung der metabolischen Aktivität der bovinen Epithelzellen wurde der LDH (Lactatdehydrogenase) Zytotoxizitätstest durchgeführt (Szekeres *et al.* 1981). Hierbei sollte die Integrität der Zellmembran während der Infekti-

on mit *C. burnetii* untersucht werden. Durch Zerstörung von Zellen werden die zytoplasmatischen Bestandteile, wie z. B. das LDH, in die Umgebung freigesetzt. Die Grundlage des LDH Tests beruht im ersten Schritt auf der Umsetzung von NAD^+ zu NADH und H^+ (unter Oxidation von Lactat zu Pyruvat) sowie im zweiten der Reduktion des Tetrazoliumsalzes zu Formazansalz und damit der Hervorrufung eines Farbumschlages, welcher photometrisch quantifiziert werden kann. Die gemessene Absorption ist proportional zur Anzahl an lysierten Zellen.

Die Analyse erfolgte mittels „LDH cytotoxicity assay“ Kit (Cayman Chemical Company, USA) nach Herstellerangaben. Es wurde für dieses Verfahren der Mediumüberstand, welcher beim MTT Test nicht benötigt wurde, genutzt. Die Untersuchung erfolgte ebenfalls am Tag 1 und 7. Die Euterzelllinie wurde zusätzlich am Tag 14 nach Infektion überprüft.

3. Ergebnisse

3.1. Charakterisierung der bovinen Epithelzelllinien

Zur Untersuchung der Interaktion von *C. burnetii* und bovinen Epithelzellen wurden vor den Infektionsstudien die in Tabelle 2.1 beschriebenen Zellen mit Hilfe von Fluoreszenz- sowie Transmissionselektronenmikroskopie und Western Blot-Analysen auf bestimmte Epithelzellmarker getestet.

Zu drei der fünf Zelllinien lagen bereits Charakterisierungen u. a. von Vimentin, Zytokeratin und Zonula occludens-Protein vor (Tabelle 2.1), die in dieser Arbeit bestätigt werden konnten (Abbildung 3.1). So bildeten die Zellen nach ca. einer Woche Inkubation einen den Kulturflaschenboden bedeckenden einschichtigen Zellrasen. Die meisten der Zellen besaßen eine spindelige bis ziegelsteinartige Form. Zytokeratin wurde mittels Fluoreszenzmikroskopie bei allen Zelllinien nachgewiesen und zudem im Western Blot bestätigt (Abbildung 3.2). Dabei wurden Banden im Bereich von 40 bis 55 kDa detektiert. Vimentin war im Western Blot bei einer Größe von 55 bis 60 kDa nachweisbar und konnte bei fast allen Zelllinien detektiert werden, wobei der Anteil bei der maternalen Plazentazelllinie (BCEC) und den Euterzellen (PS) am geringsten war. Zonula occludens-Protein 2 als Verbindungprotein an den sog. „tight junctions¹“ war bei allen Zelllinien vorhanden. Es konnte bei einem Molekulargewicht von 140 kDa nachgewiesen werden.

In den TEM-Aufnahmen (Abbildung 3.1) konnten epitheltypische Mikrovillistrukturen erkannt werden. Mikrovilli sind auf der apikalen Seite der Zelle zu finden und deuten auf Zellpolarität hin, welche für Epithelzellen typisch ist (Kelley *et al.* 1983). Sie waren sehr stark bei der Lungenzelllinie (Bel-26) vorhanden, jedoch bei den Zellen von Euter (PS) und Darm (FKDR 971) nur rudimentär ausgebildet.

Alle ausgewählten Zelllinien wiesen damit typische Charakteristika von Epithelzellen auf und konnten für die Infektionsstudien verwendet werden.

¹enge Zell-Zellverbindungen, spezifisch für das epitheliale Gewebe; Matter *et al.* (2005)

3. Ergebnisse

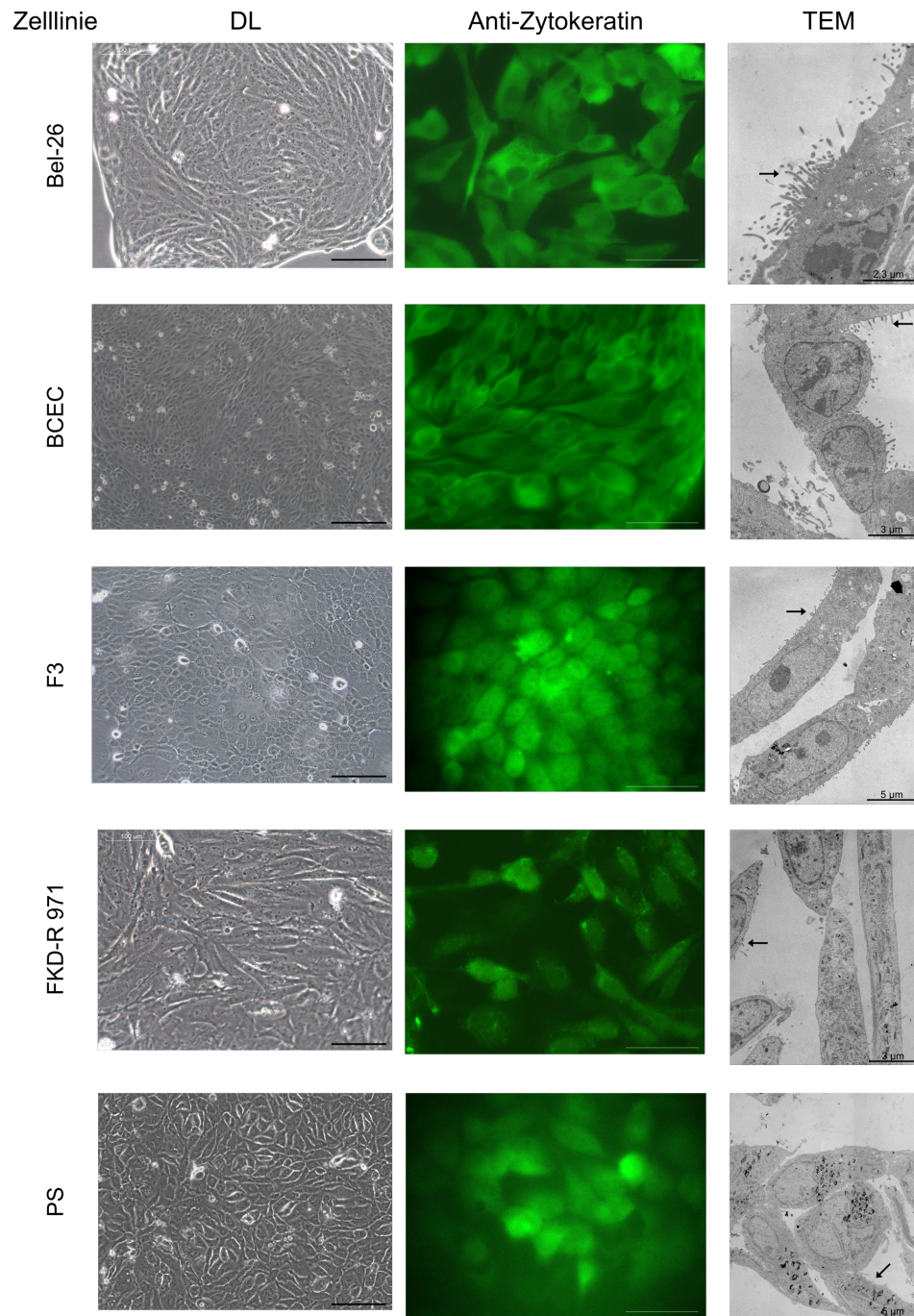


Abbildung 3.1.: **Charakterisierung boviner Epithelzelllinien im Durchlicht (DL)-, Fluoreszenz- und Transmissionselektronenmikroskop (TEM).** Die Aufnahmen wurden 3 bis 5 Tage nach der Aussaat der Zellen aufgenommen. Zytokeratin wurde mittels Anti-Zytokeratin-FITC markiertem Antikörper in allen Zellen nachgewiesen (grün). Die schwarzen Balken (Durchlichtaufnahmen) repräsentieren 100 µm Länge, die weißen entsprechen 50 µm. Die Pfeile weisen auf vorhandene Mikrovilli hin.

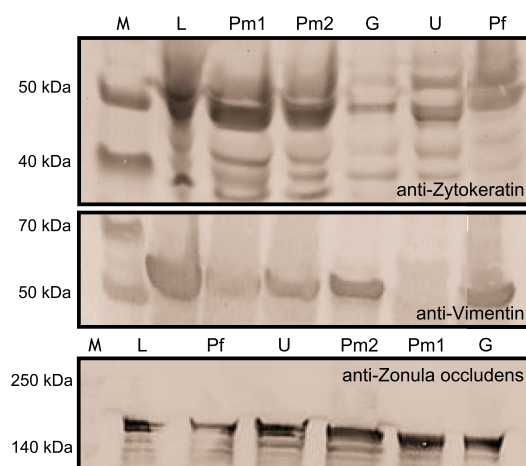


Abbildung 3.2.: **Western Blot Analyse zum Nachweis von Zytokeratin, Vimentin und Zonula occludens-Protein 2 (ZO-2).** Zytokeratin – Molekulargewichtsbereich von 40 bis 55 kDa, Vimentin – 57 kDa, ZO-2 – 130 bis 150 kDa, M – Proteinmarker; Zelllinien: L – Lunge, Pm – maternale Plazenta, fetale Plazenta – F3, G – Darm, U – Euter

3.2. Permissivität boviner Epithelzellen für *C. burnetii*

3.2.1. Invasion und Replikation

Die Invasivität und Replikation der Coxiellen wurde mittels *icd* qPCR quantifiziert. Hierbei entsprach die Zahl der ermittelten Genomäquivalente (GE) der Zahl der zellassoziiert (an und innerhalb der Wirtszellen) vorliegenden Coxiellen (Abbildung 3.3). Die Invasivität berechnet sich dabei aus der Anzahl der GE nach einem Tag bzw. sieben Tagen Inokulation im Verhältnis zur detektierten Menge an GE zum Zeitpunkt „0 h“. Die Replikationseffizienz wurde aus der Zunahme an zellassoziierten GE von Tag 1 bis zum Tag 7 berechnet (Unterabschnitt 2.2.2).

Die fünf bovinen Epithelzelllinien unterschieden sich in der Permissivität gegenüber Coxiellen (Abbildung 3.3, linke Spalte). Im Allgemeinen lag unter Verwendung der Infektionsstrategie A, bei welcher das Inokulum für sieben Tage auf dem Zellrasen belassen wurde, eine höhere Anzahl an GE von NMI und NMII zellassoziiert relativ zur Anzahl im Inokulum vor. Zum Beispiel konnten für die Euterzelllinie (U)

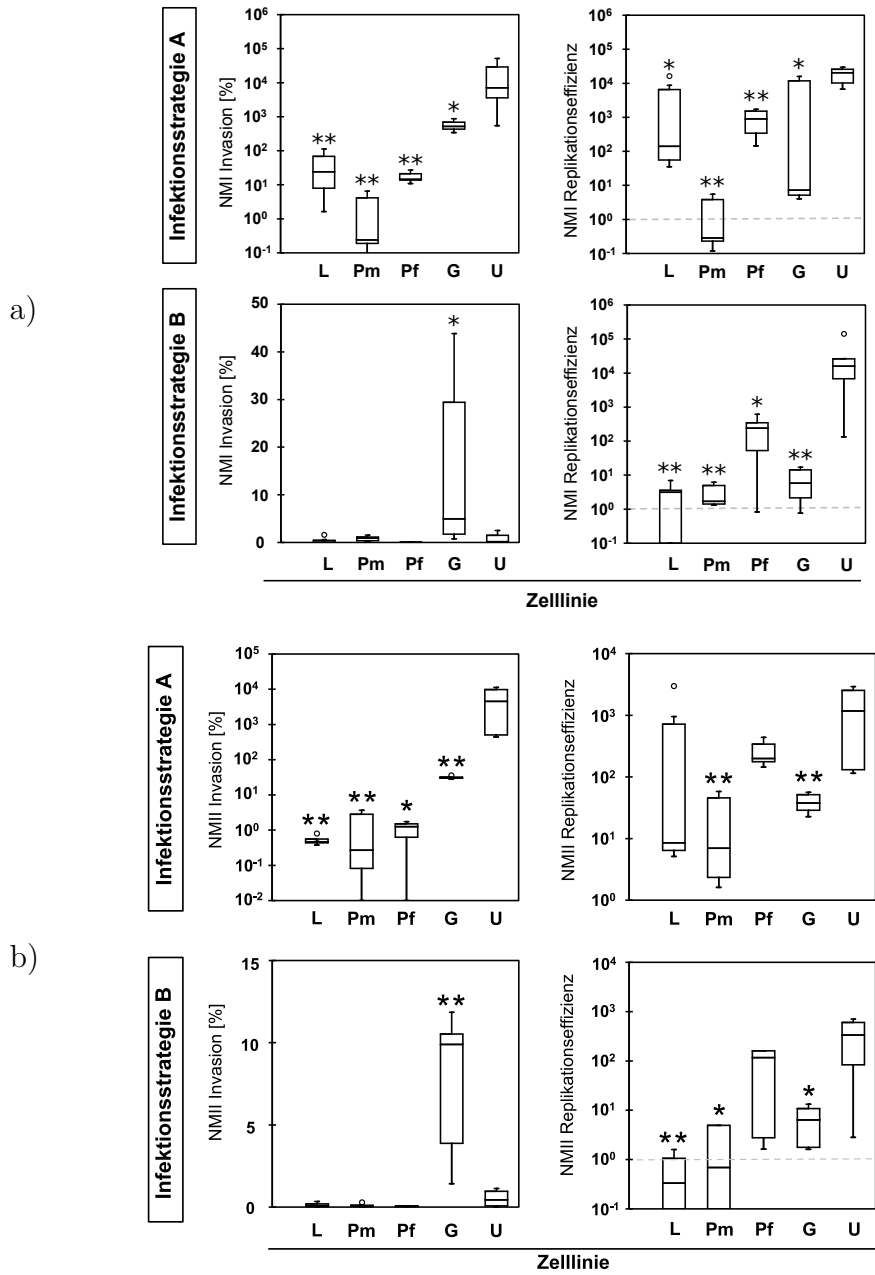


Abbildung 3.3.: **Invasivität und Replikationseffizienz von *C. burnetii* in bovinen Epithelzellen.** Der Versuchsablauf wurde wie in Abbildung 2.1 beschrieben durchgeführt. Die Anzahl der zellassoziierten Coxiellen, für a) NMI und b) NMII, wurde mit Hilfe der *icd* qPCR bestimmt. Zelllinien: L – Lunge, Pm – maternale Plazenta, fetale Plazenta – F3, G – Darm, U – Euter; Signifikante Unterschiede zur Euterzelllinie mittels Mann-Whitney-U-Test: * $\leq 0,05$; ** $\leq 0,01$

mit Abstand die höchsten Invasionsraten von wesentlich mehr als 100 % ermittelt werden (10^4 % [NMI] bzw. 10^3 % [NMII]). Ein ähnliches Bild ergab die Analyse der Darmzelllinie (G) für beide Stämme, wobei hier eine deutlich höhere Anzahl an GE bei NMI nachgewiesen werden konnte (ca. 10^3 %). Werte über 100 % des Inokulums erklären sich bei diesem Versuchsdesign dadurch, dass am Tag 7 nach der Infektion auch schon Replikationsprozesse der Coxiellen stattgefunden haben. Unabhängig vom Stamm konnten in der Lungenzelllinie (L) und den Plazentazellen (Pm, Pf) nur sehr wenig Bakterien nachgewiesen werden (um die 1 % [NMI] bis 10 % [NMII]). Die Plazentazelllinien maternaler als auch fetaler Seite unterschieden sich kaum in der Aufnahmebereitschaft der Bakterien. Die Pf-Zelllinie wies zumindest bei Infektionsstrategie A noch etwas mehr zellassoziierte Coxiellen auf als die maternale Zelllinie. Die maternale Pm-Linie zeigte die geringste Permissivität für *C. burnetii* von unter 1 % bei beiden Stämmen.

NMI und NMII zeigten beide eine sehr geringe Invasivität innerhalb der ersten 24 h nach der Inokulation (Infektionsstrategie B). Die Euterzelllinie war nur geringfügig permissiver für Coxiellen als die Lungen- und Plazentazellen. Interessanterweise, konnte bei der Darmzelllinie die höchste Anzahl an zellassoziierten GE nachgewiesen werden (5 % [NMI] bzw. 10 % [NMII]), wobei die Ergebnisse zwischen den Versuchswiederholungen deutliche Schwankungen aufwiesen.

Die Zunahme der GE nach längerer Inokulationszeit (Strategie A) konnte zum einen durch noch nach 24 h stattfindende Invasionsprozesse verursacht worden sein oder zum anderen durch nun dominierend ablaufende Replikation der Bakterien innerhalb der Zellen. Um diese Prozesse getrennt bewerten zu können, wurde bei Infektionsstrategie B das Inokulum nach 24 h abgenommen und durch Waschen des Zellrasens zellgebundene Partikel entfernt. Die GE-Anzahl wurde an Tag 7 der Infektion quantifiziert und relativ zu der Anzahl an GE berechnet, die nach 24 h zellassoziiert vorlag. Damit konnte nachgewiesen werden, dass die Euterzelllinie offensichtlich sehr geeignet für die Replikation von NMI und NMII war. Die GE-Anzahl von NMI stieg von Tag 1 zu Tag 7 auf das 16000-fache an, für NMII wurde eine Erhöhung der GE um das 330-fache ermittelt (Abbildung 3.3, rechte Spalte). Die Replikationseffizienz der Darmzelllinie unterschied sich dagegen nicht signifikant von der Effizienz der Lungen- und Plazentazelllinie. Die fetale Plazentazelllinie zeigte eine intermediäre Unterstützung der bakteriellen Replikation.

Zur Untersuchung der Menge und Verteilung der invadierten Coxiellen innerhalb

der Zellen wurden Fluoreszenz- und TEM-Analysen durchgeführt. Die Aufnahmen wurden jeweils an Tag 7 nach der Infektion der Zellen erstellt (Abbildung 3.4, links). Lungen- und Plazentazellen wiesen keine oder nur sehr wenige, Stamm-unabhängig auftretende Coxiellenanhäufungen auf, die über die ganze Zellfläche verteilt sind (rote Flecken). In den Darmzellen konnten mehr, jedoch auch nur kleinere Bakterienansammlungen detektiert werden. Die meisten Coxiellenanhäufungen wurden in den Euterzellen nachgewiesen. Die sog. „Coxiella containing vacuoles“ (CCV, Moffatt *et al.* (2015)) waren hier sehr nah beieinander und füllten die kompletten Zellen aus.

Diese Erscheinung konnte mit den TEM-Aufnahmen bestätigt werden (Abbildung 3.4, rechts). Hierbei konnten die CCV detailliert dargestellt werden. Der Nachweis erfolgte nur in Darm- und Euterepithelzellen. Die CCV befanden sich sehr eng an der Zellmembran und dem Zellkern. Die typische Epithelzellmorphologie blieb trotz starker Infektion, gerade bei den Euterzellen, erhalten. Es konnten keine Zellschädigungen auf Einzelzelebene detektiert werden, wie ein Einreißen der Zellmembran oder stark fragmentierte Zellkerne, die auf Zelltod hinweisen könnten.

Innerhalb der Euterzellen konnten zudem die in Unterabschnitt 1.1.2 beschriebenen Coxiellenformen erkannt werden. Die dominierende Form in den Zellen war die metabolisch aktive „Large Cell Variant“. Diese ist gekennzeichnet durch eine ovale bis runde Form mit geringer Elektronendichte, die aufgrund der hohen Anzahl komplett die Coxiellen-beinhaltende Vakuole ausfüllt. Mitunter konnten kleine dunklere Formen erkannt werden. Hierbei handelt es sich sehr wahrscheinlich um die metabolisch inaktive „Small Cell Variant“, die sich durch ihr kondensiertes Chromatin auszeichnet.

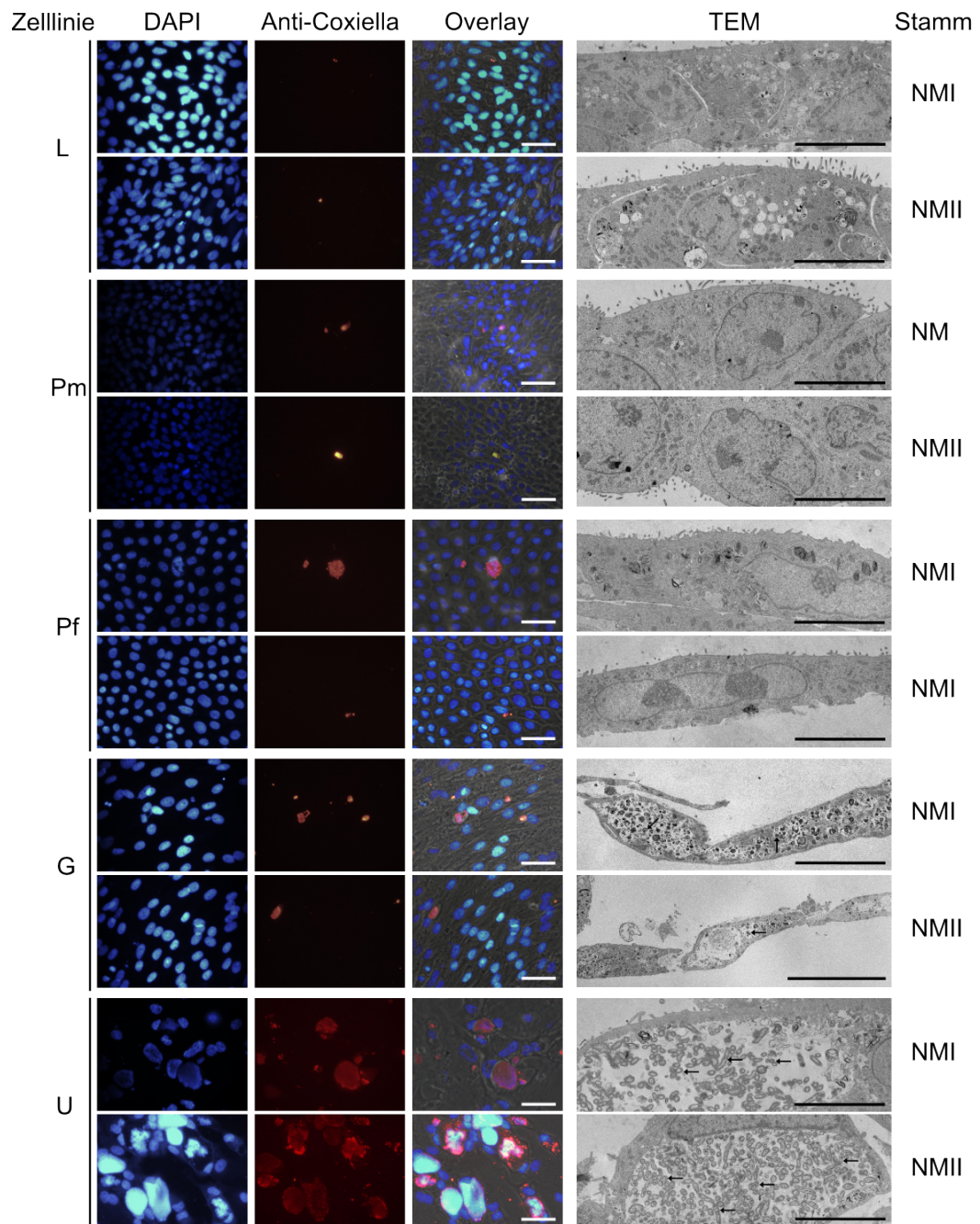


Abbildung 3.4.: Mikroskopische Untersuchung *C. burnetii*-infizierter Epithelzellen. Die Permissivität der bovinen Zelllinien wurde anhand von Fluoreszenz- und TEM-Aufnahmen überprüft. Die Zellkerne wurden mit DAPI angefärbt (blau), die Bakterien wurden anhand eines Anti-Coxiellen Antikörpers (PE markiert) detektiert (rot). Die Aufnahmen erfolgten 7 Tage nach der Infektion in 3 biologischen Replikaten. Weiße Balken repräsentieren 50 µm, schwarze Balken 5 µm Länge. Die Pfeile zeigen Coxiellen innerhalb der Zellen (TEM-Bild). Zelllinien: L – Lunge, Pm – maternale Plazenta, fetale Plazenta – F3, G – Darm, U – Euter

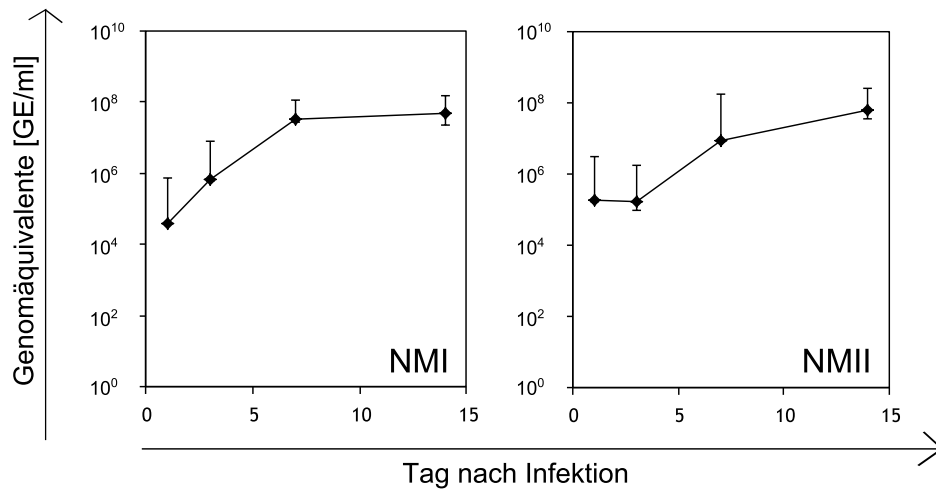


Abbildung 3.5.: **Replikation von *C. burnetii* in bovinen Euterepithelzellen.** Die Zellen wurden mit NMI und NMII für 14 Tage nach der Invasionsstrategie A infiziert. Die isolierte genomische DNA der zellassoziiert vorliegenden *C. burnetii*-spezifischen GE wurde mittels *icd* qPCR in 3 biologischen Replikaten analysiert und auf 1 ml Probenvolumen berechnet. Die Ergebnisse sind als Mittelwerte mit Standardabweichung dargestellt.

3.2.2. Replikation von *C. burnetii* in bovinen Euterepithelzellen

Da die Euterzellen scheinbar die Vermehrung der Coxiellen besonders unterstützen, wurde zur weiteren Beobachtung des Replikationsverhaltens eine Kinetik über 14 Tage aufgenommen. Dazu wurden die Epithelzellen mit NMI und NMII nach der Invasionsstrategie B infiziert und am Tag 1, 3, 7 und 14 beprobt. Wie in Abbildung 3.5 dargestellt, konnten beide *C. burnetii*-Stämme die Zellen produktiv infizieren und darin bis zu einer Bakterienlast von 10⁸ GE effektiv replizieren. Die beiden Coxiellenstämme replizierten mit ähnlicher Kinetik ab Tag 3. NMII zeichnete sich durch eine Replikationsverzögerung bis hin zum dritten Tag aus („Lag-Phase“). Im Gegensatz dazu replizierte NMI schon ab dem ersten Tag des Beobachtungszeitraumes.

Kennzeichnend für phagolysosomale Kompartimente, in denen *C. burnetii* repliziert, ist die starke Ansäuerung (pH 4 bis 5, Unterabschnitt 1.1.2). Die zellfüllenden Coxiellen-beinhaltenden Vakuolen der Euterzellen wurden mittels LysoTracker als Marker für saure Kompartimente, angefärbt (Rotfärbung bei saurem pH; Abbildung 3.6). Die durch Infektion bei NMI wie auch bei NMII entstandenen Vakuolen

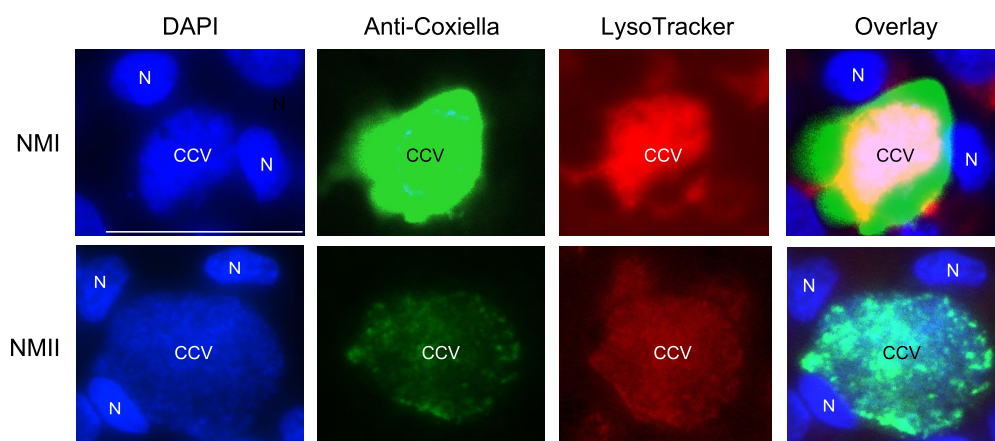


Abbildung 3.6.: **Ansäuerung der replikativen Coxiellenvakuole.** Bovine Euterepithelzellen wurden mit NMI und NMII für 7 Tage infiziert und anschließend für zwei Stunden mit LysoTracker red inkubiert. Die Analyse erfolgte mittels Fluoreszenzmikroskopie. Die Abbildung steht exemplarisch für 4 bis 5 biologische Replikate und stellt einen Ausschnitt des infizierten Zellrasens dar. CCV = Coxiellen (mit Anti-Coxiellen Antikörper markiert [grün]) enthaltende Vakuolen gefärbt mit LysoTracker (rot), N = Zellkern, angefärbt mit DAPI (blau). Weiße Balken repräsentieren 50 µm.

wiesen eine starke Rotfärbung auf. Zudem wurden kleine vesikuläre Strukturen innerhalb der Wirtszellen detektiert, welche ebenfalls rot angefärbt waren und damit auf einen sehr sauren pH hindeuten.

3.2.3. Vitalität *C. burnetii*-infizierter Epithelzellen

Anhand des MTT Tests wurde die metabolische Aktivität der Epithelzellen nach ein oder sieben Tagen Infektion mit NMI oder NMII bestimmt (Abbildung 3.7). Es konnte unabhängig von Stamm oder Zelllinie festgestellt werden, dass während einer Infektion die MTT-Umwandlung wie in der mitgeführten uninfizierten Zellkontrolle (metabolische Aktivität um die 100 %) stattfand. Im Generellen konnte auch eine leichte Erhöhung um 5 % bis 10 % nachgewiesen werden. Dies lässt darauf schließen, dass die Zellen in ihrer Zellstruktur unbeeinflusst waren und keinerlei Zellschädigungen aufwiesen. Die Freisetzung des epithelialen LDHs wurde als Maß für eine vorhandene Zelllyse quantifiziert (Abbildung 3.8). Anhand der Infektion mit NMI und NMII konnten keine Unterschiede in der LDH-Freisetzung (Zerstörung der Zellintegrität) ermittelt werden.

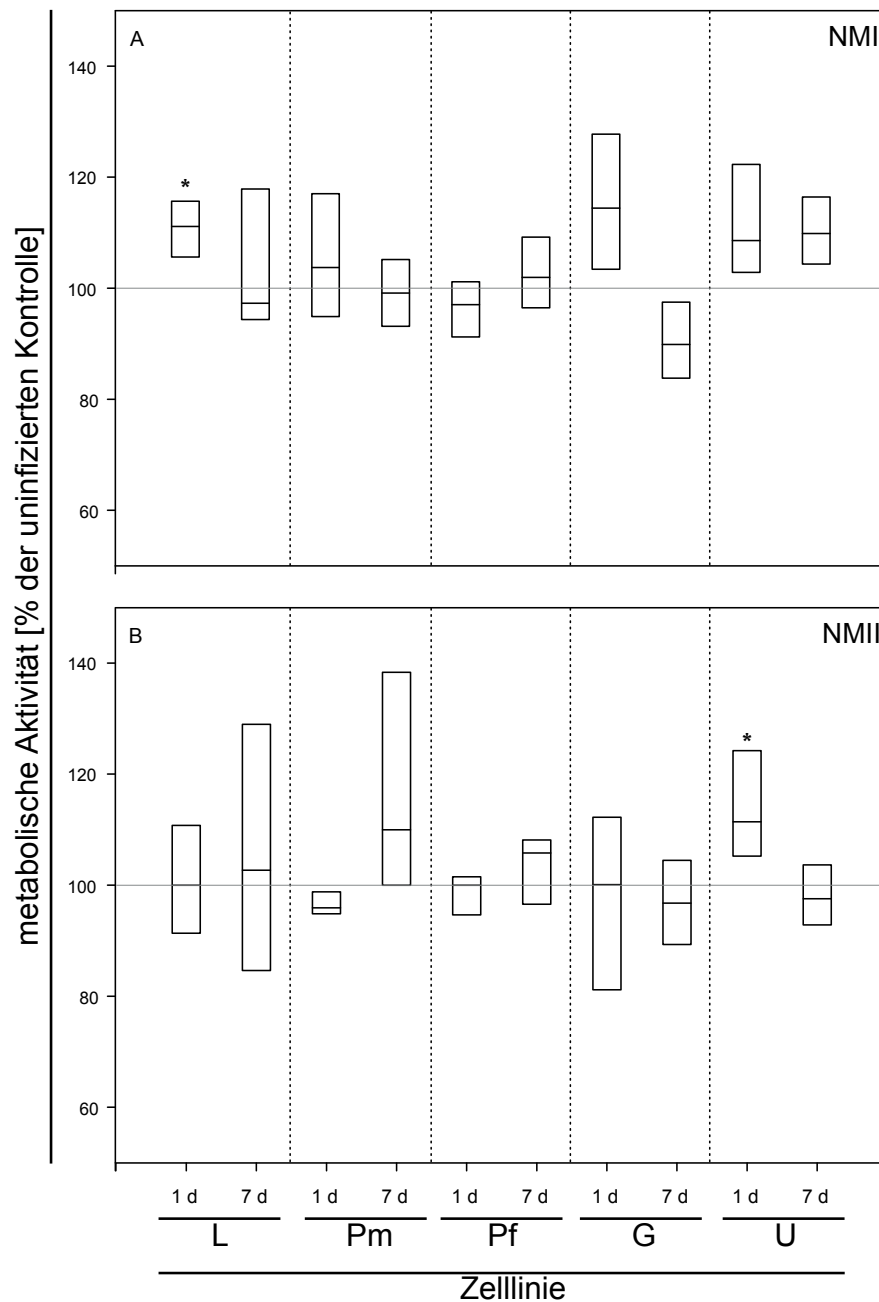


Abbildung 3.7.: **Einfluss einer *C. burnetii* Infektion auf die metabolische Aktivität.** Die Bestimmung erfolgte mittels MTT Test. Die ermittelten Absorptionswerte bei 550 nm wurden relativ zu den Absorptionswerten der uninanzierten Zellkontrolle (Linie bei 100 %) bestimmt und als Median mit entsprechenden Quartilen von 3 bis 5 biologischen Replikaten nach Tag 1 (1 d) oder Tag 7 (7 d) dargestellt. Signifikante Unterschiede zur Zellkontrolle wurden mittels Student's t-Test bestimmt (* p < 0,05). Zelllinien: L – Lunge, Pm – maternale Plazenta, fetale Plazenta – F3, G – Darm, U – Euter

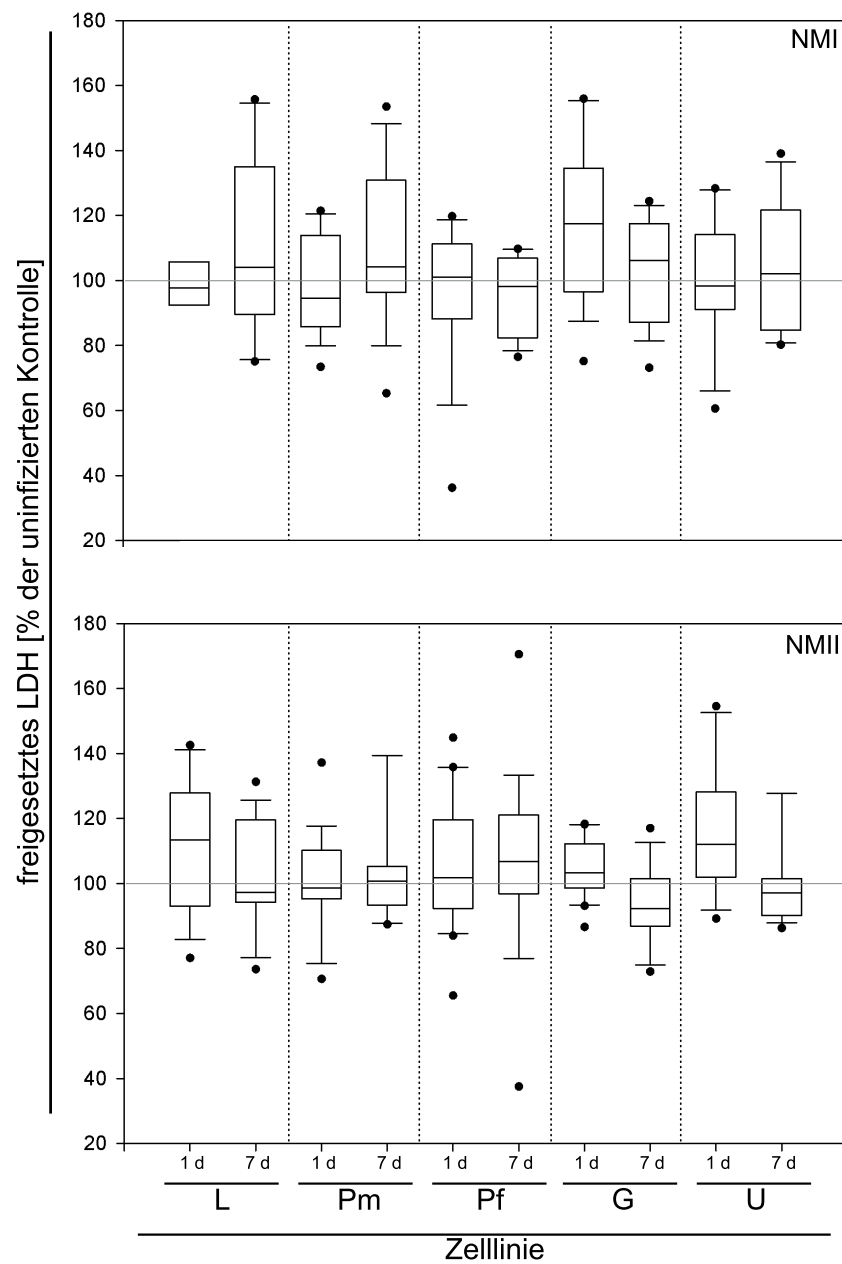


Abbildung 3.8.: **Einfluss einer *C. burnetii* Infektion auf die Zellintegrität.** Die Bestimmung erfolgte mittels LDH Test. Die ermittelten LDH-Aktivitäten wurden relativ zu denen der uninifizierten Zellkontrolle (Linie bei 100 %) bestimmt und als Median mit entsprechenden Quartilen von 5 bis 10 biologischen Replikaten nach Tag 1 (1 d) oder Tag 7 (7 d) dargestellt. Zelllinien: L – Lunge, Pm – maternale Plazenta, fetale Plazenta – F3, G – Darm, U – Euter

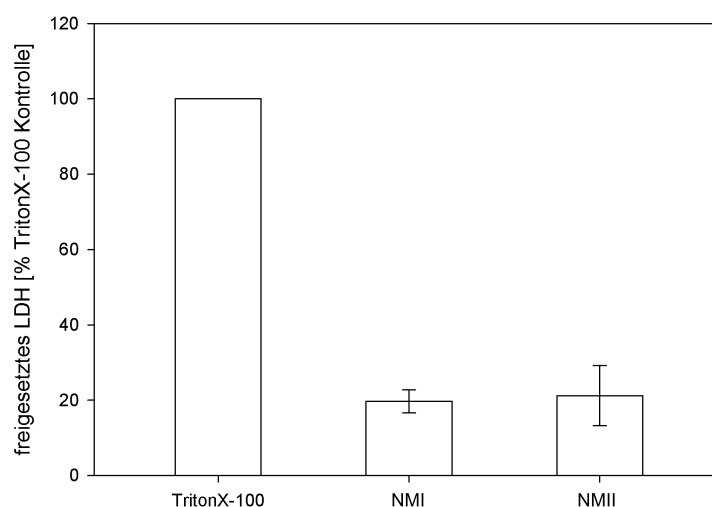


Abbildung 3.9.: **Beeinflussung der Zellintegrität der Euterepithelzellen nach 14 Tagen Infektion.** Die Bestimmung erfolgte mittels LDH Test. Die ermittelten Absorptionswerte bei 490 nm wurden relativ zu den Absorptionswerten der TritonX-100 behandelten Kontrolle bestimmt und als Mittelwert mit entsprechenden Standardabweichungen von 5 bis 10 biologischen Replikaten dargestellt.

Da die Euterepithelzellen die höchste Permissivität aufwiesen und damit auf eine größere Beeinflussung der Zelle durch den Erreger geschlossen wurde, erfolgte zusätzlich ein LDH Test nach 14 Tagen Infektion. Um eine vollständige Zerstörung der Zellmembran und damit die maximale LDH-Ausschüttung zu erreichen, wurden die Zellen TritonX-100 ausgesetzt. Im Vergleich zu dieser Positivkontrolle (100 % LDH Ausschüttung) konnte bei beiden Coxiellen-Stämmen ein LDH Wert um die 20 % ermittelt, welcher eine akute Zerstörung der Vielzahl der Zellen ausschließt (Abbildung 3.9).

3.2.4. Analyse der immunologischen Reaktion von Epithelzellen

Anhand der Genexpression von IL-1 β , IL-6 und TNF- α sollte die Immunreaktion der bovinen Epithelzellen analysiert werden. Dabei wurde zum einen kurz nach der Invasion (Tag 1) und zu späteren Zeitpunkten (bis Tag 7) die Zytokintranskription auf mRNA Ebene analysiert.

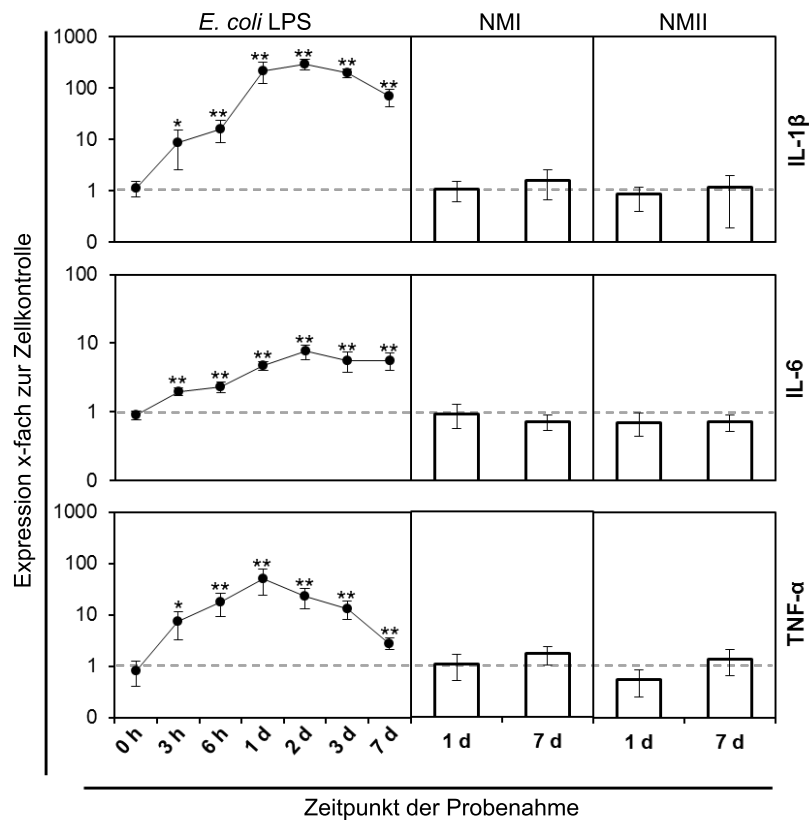


Abbildung 3.10.: **Immunreaktion der Euterepithelzellen während der Infektion mit *C. burnetii*.** Die Immunreaktion wurde anhand der Zytokintranskription auf mRNA Ebene analysiert. Die Menge an mRNA von IL-1 β , IL-6, TNF- α nach *E. coli*-LPS-Stimulation (5 μ g/ml) und NMI- und NMII-Infektion wurde mittels „real-time“ PCR bestimmt. Die Daten wurden zum „Housekeeping“ Gen GAPDH und zur unbehandelten Zellkontrolle normalisiert. Ein Randomisierungstest mit paarweiser Umverteilung wurde zum Vergleich der ΔC_t -(„cycle threshold“)-Werte von vier unabhängigen Experimenten genutzt. * = $p \leq 0,05$; ** = $p \leq 0,01$

Die Euterepithelzellen, welche die höchste Infektionsrate aufwiesen, werden hier exemplarisch dargestellt, da aufgrund der hohen Coxiellenlast innerhalb der Zellen eine erhöhte Beeinflussung des Wirtssystems zu erwarten wäre. Um zu gewährleisten, dass die Euterzellen durch Mikroben-assoziierte molekulare Strukturen überhaupt stimulierbar sind, wurden diese mit *E. coli*-LPS über einen Zeitraum von sieben Tagen stimuliert (Abbildung 3.10, links). Erkennbar war dabei ein signifikanter Anstieg der mRNA aller drei Zytokine im Vergleich zur Zellkontrolle in den ersten Stunden bis zum Tag 1 (TNF- α) oder Tag 2 (IL-1 β , IL-6). Bis Tag 7 verringerte sich die detektierte mRNA aller drei Zytokine, jedoch nie unterhalb der Werte der Zellkontrolle. Für die Analyse während des Infektionsprozesses mit NMI oder NMII wurden zwei Zeitpunkte ausgewählt (Abbildung 3.10, rechts). Nach einem Tag, an dem bei LPS-Stimulation jeweils sehr hohe mRNA-Werte detektiert wurden, und dem siebenten Tag konnten weder NMI noch NMII eine signifikante Veränderung der Zytokin-Transkription induzieren. Im Vergleich zur Zellkontrolle wurde trotz nachweislich hoher Infektion der Zellen keine erhöhte Produktion von Zytokinen nachgewiesen.

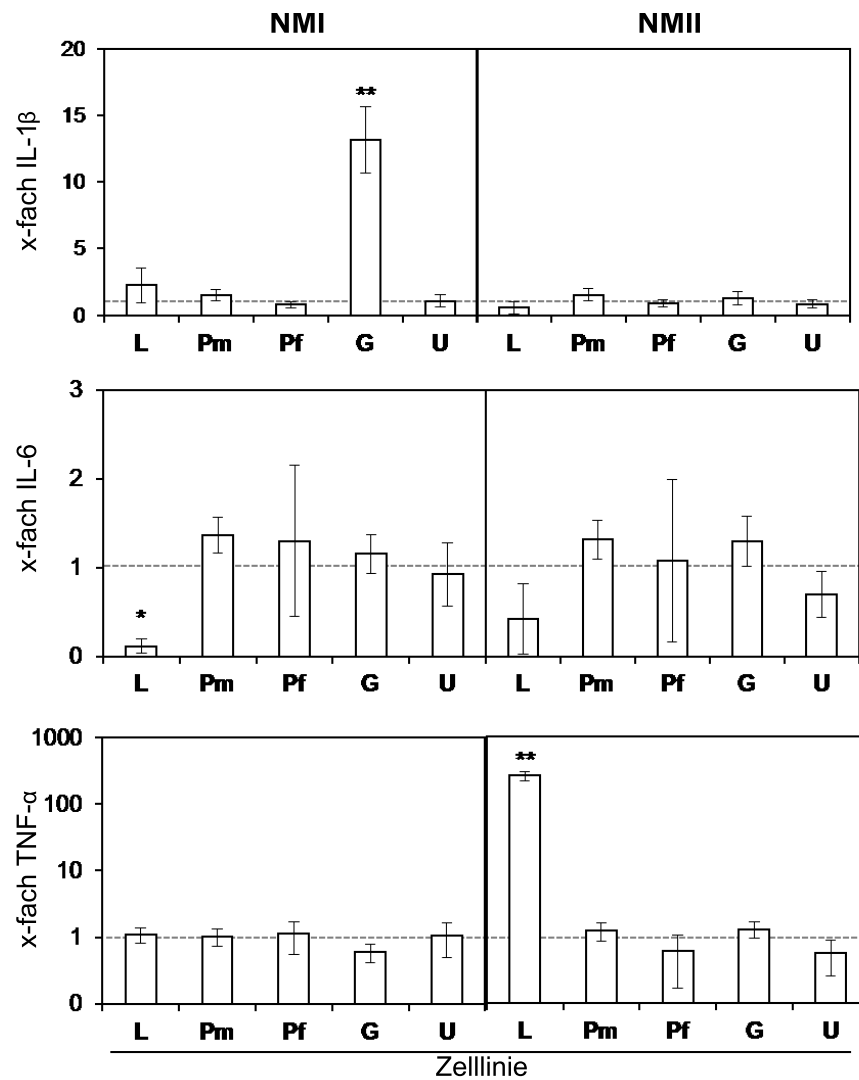


Abbildung 3.11.: **Zytokinexpression boviner Euterepithelzellen während der Infektion mit *C. burnetii*.** Die Menge an mRNA von IL-1 β , IL-6, TNF- α nach Infektion mit NMI und NMII wurde mittels „real-time“ PCR bestimmt. Die Daten wurden zum „Housekeeping“ Gen GAPDH und zur unbehandelten Zellkontrolle normalisiert. Ein Randomisierungstest mit paarweiser Umverteilung wurde zum Vergleich der Δ CT- („cycle threshold“)-Werte von vier unabhängigen Experimenten genutzt. Zelllinien: L – Lunge, Pm – maternale Plazenta, fetale Plazenta – F3, G – Darm, U – Euter; * = p \leq 0,05; ** = p \leq 0,01

Die frühe Wirtszellantwort am Tag 1 nach der Infektion wurde zudem bei allen anderen Zelllinien in Hinblick auf die Zytokintranskription von IL-1 β , IL-6 und TNF- α nach LPS-Stimulation (nicht gezeigt) und Infektion (Abbildung 3.11) analysiert. Die LPS-Stimulation ergab, dass alle Zellen in der Lage waren signifikant auf *E. coli*-LPS Stimulation zu reagieren. Nach Infektion der Zellen konnte vergleichend zu uninfizierten oder den Euterepithelzellen nur geringe Veränderungen der Zytokin-mRNA quantifiziert werden. Die plazentalen Zellen wiesen, wie die bereits beschriebene Euterzelllinie, keine signifikante Zytokinveränderung während der Infektion auf (Abbildung 3.11). Signifikante Effekte wurden lediglich bei der Darm-Zelllinie während der NMI-Infektion durch Hochregulierung von IL-1 β nachgewiesen. Die Lungenzelllinie zeigte dem gegenüber eine Herunterregulierung von IL-6 nach NMI-Infektion, jedoch eine signifikant verstärkte Hochregulation von TNF- α .

3.3. Proteomanalyse *C. burnetii*-infizierter boviner Euter-Epithelzellen

Um einen ersten Überblick der Beeinflussung boviner Euterepithelzellen in ihren Zellprozessen durch die Coxiellen-Infektion zu gewinnen, wurden zwei verschiedene Proteomanalyseverfahren eingesetzt. Die Studien vergleichen jeweils das Proteom von *C. burnetii*-infizierten und nicht-infizierten bovinen Epithelzellen nach 14 Tagen Infektion *in vitro*. Um zudem mögliche stammabhängige Beeinflussungseffekte nachzuweisen, wurden die Studien jeweils mit dem NMI und dem NMII-Coxiellenstamm durchgeführt. Dabei konnte anhand einer 2D-DIGE ein Überblick über differenziell regulierte bovine Proteine während der Infektion geschaffen werden. Die nachfolgende LC-MS/MS-Analyse diente zur Quantifizierung der Proteinverkommen.

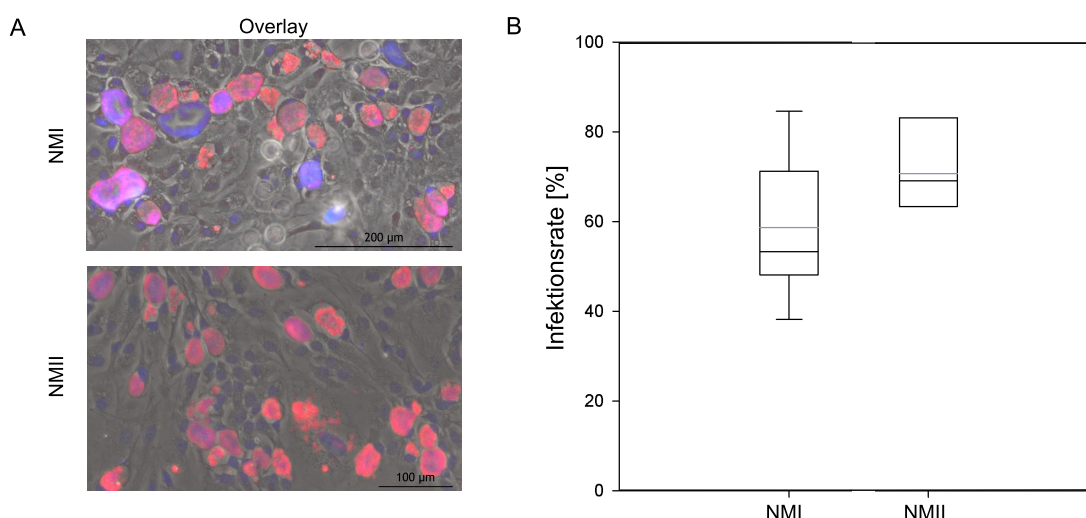


Abbildung 3.12.: **Charakterisierung der *C. burnetii*-Infektion von Euterepithelzellen nach Anwendung der modifizierten Infektionsstrategie B für Proteomanalysen.** Konfluente Epithelzellen wurden nach der Infektionsstrategie B mit MOI 100 *C. burnetii* infiziert und für 14 Tage inkubiert (Zellpassage nach 7 Tagen). [A] zeigt infizierte Zellen nach 14 Tagen Infektion, Coxiellen detektiert mit Anti-Coxiella-Antikörper und PE-markiertem sekundären Antikörper (rot), Zellkerne sind mit DAPI gefärbt (blau); [B] Darstellung der Infektionsrate nach 14 Tagen als Verhältnis von infizierten zu uninfizierten Zellen im „Box-Whisker-Plot“ (Median - schwarze Linie, Mittelwert - graue Linie, entsprechenden Quartilen von 7 bis 9 biologischen Replikaten).

3.3.1. Bestimmung der Infektionsrate

Zunächst wurde mit Hilfe von mikroskopischen Analysen die Infektionsrate nach 14 Tagen Infektion bestimmt. Wie erwartet, waren nach sieben Tagen der Infektion große, gut gefüllte CCVs erkennbar. Um eine höhere Infektionsrate zu erreichen, wurden die Zellen passagiert und nochmals für sieben Tage inkubiert. Mit Hilfe der Fluoreszenzfärbung konnte die Anzahl an infizierten Zellen und uninfizierten Zellen durch Auszählung nach 14 Tagen ermittelt werden (Abbildung 3.12). Für die Infektion mit Stamm NMI konnte eine Rate von 59,82 % ermittelt werden, für NMII wurden 70,81 % erreicht.

3.3.2. Vergleichende Proteomanalysen von infizierten und nicht-infizierten Euterepithelzellen mittels 2D-DIGE

Die Zellen wurden mit einer MOI von 100 (je Stamm) für 14 Tage infiziert (nach Infektionsstrategie B) und jeweils nach sieben Tagen passagiert. Zum Vergleich der Proteinextrakte wurden jeweils 50 µg Protein mittels Cy-Farbstoffen (Cy3, Cy5) fluoreszenzmarkiert (Unterabschnitt 2.4.5). Für den internen Standard wurden nur 25 µg je Probe mit dem dritten verfügbaren Farbstoff (Cy2) markiert. Die markierten Proteine konnten nach zweidimensionaler Auftrennung (Unterabschnitt 2.4.6) anhand von Fluoreszenzbildgebung detektiert werden. Nach Ausstechen der Proteinspots wurden diese tryptisch verdaut und mittels MALDI-TOF/MS identifiziert. Die eindeutige Identifizierung erfolgte anhand des „Mascot-Scores“ aus MS als auch MS/MS Messung. Zur Auswertung der erhaltenen Gelbilder wurde die Software „Delta2D“ verwendet (Unterabschnitt 2.4.6.3).

Nach Vergleich und manuellem Editieren der Gelbilder (Abbildung 3.13) konnten nach Infektion mit NMI 386 Proteinspots ermittelt werden, wobei 14 % (54 Spots) eine signifikante Volumenänderung aufwiesen (entspricht einer differentiellen Regulierung; nach Wilcoxon-Rang-Test als Alternative zum Student's t-Test bei nicht vorhandener Normalverteilung). Bei den Infektionsversuchen mit NMII konnten 87 von 411 Spots (21 %) als differentiell reguliert ermittelt werden. Von den 54 Proteinspots der NMI infizierten Proben wurden 30 mittels massenspektrometrischer Analyse identifiziert. Davon waren 22 bovine Proteine, welche einen Anteil an gesamt detektierten Proteinen von 5,7 % darstellen. Von diesen waren 16 hoch-

3. Ergebnisse

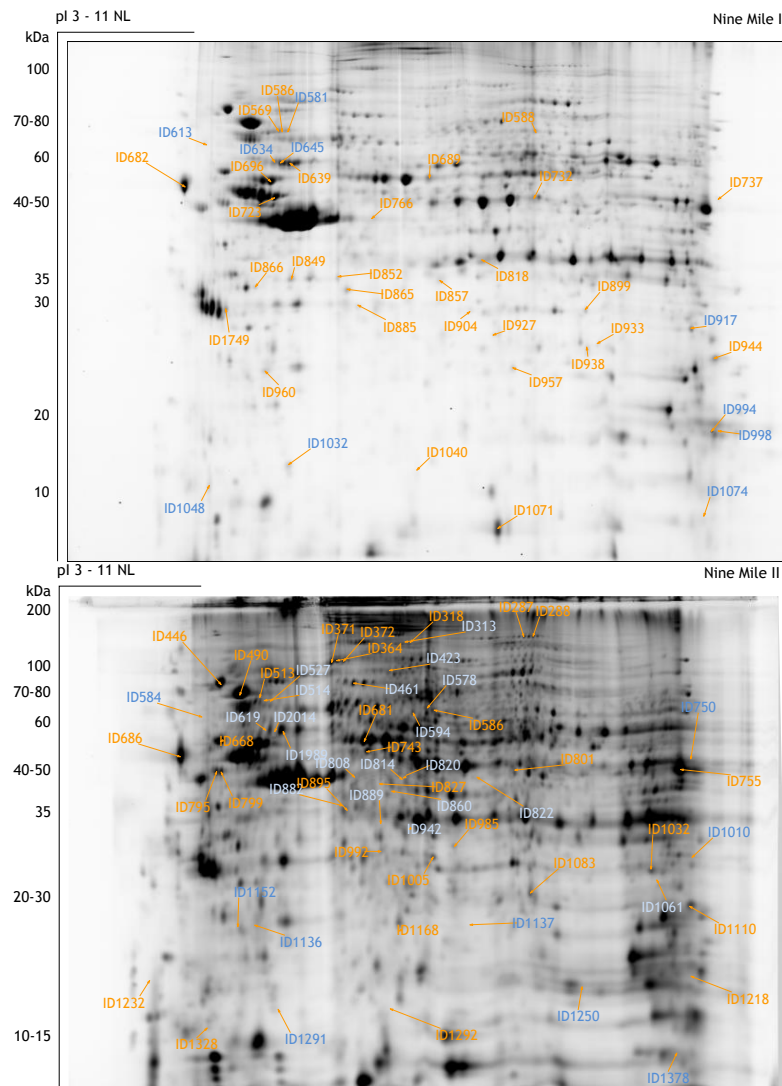


Abbildung 3.13.: **2D-DIGE-Gele (pH 3–11 NL) von Gesamtzelllysaten boviner Euterepithelzellen infiziert mit NMI oder NMII versus uninfizierter Zellkontrolle.** Dargestellt sind Software-(Delta2D)-generierte Fusionsgele aller biologischen Replikate mit differenziell regulierten Proteinspots. Hierbei kennzeichnen die markierten Spots die mittels MALDI-TOF/MS identifizierten Proteine. Die blauen Spots repräsentieren Proteine von *C. burnetii*, die orangefarbenen Spots Proteine der Wirtszelle.

reguliert und 6 herunterreguliert. Für die in den Versuchen einer NMII-Infektion 87 detektierten Proteinspots wurden insgesamt 42 mittels MALDI-TOF/MS identifiziert. Dabei handelte es sich um 22 Wirtsproteine, wobei 7 herunter- und 15 hochreguliert waren. Der Anteil an differenziell regulierten Wirtszellproteinen am insgesamt detektierbarem Proteom betrug demnach 5,3%. Es konnten unter den detektierten regulierten Spots 8 (NMI) bzw. 21 (NMII) als coxielläre Proteine identifiziert werden (Tabelle 3.3, Tabelle 3.4).

Die Kategorisierung der Proteine erfolgte mittels „Gene-Ontology-Analyse“. Die Tabelle 3.1 und Tabelle 3.2 geben einen Überblick über die differenziell regulierten bovinen Proteine mit entsprechender funktionaler Verteilung.

Die Infektion von bovinen Euterepithelzellen, exemplarisch als Wirtszellzellen für Coxiellen, führte demnach zu einer erkennbaren Beeinflussung der Proteinexpression. Beide Coxiellenstämme beeinflussten ein breites Spektrum an Wirtszellprozessen. Die Infektion führte zur Aktivierung von verschiedenen Stoffwechselprozessen (Glucose- und Aminosäuremetabolismus) und Proteinabbauprozessen als Grundlage der Peptidbereitstellung (hochreguliert bei Infektion mit NMI: Ubiquitin-konjugierendes Enzyme (E2N-ähnlich) und NMII: Proteasom UE α Type-1 bzw. Proteasom Aktivatorkomplex UE). Zudem wurde eine Beeinflussung von Strukturproteinen nachgewiesen. Die Infektion mit beiden Stämmen führte zur Hochregulierung von Zytoskelettbestandteilen, wie z. B. Aktin oder Trichohyalin.

Nur vier der jeweils 22 differenziell regulierten Proteine konnten in beiden Infektionsansätzen (NMI und NMII) wieder gefunden werden. Es handelt sich hier bei um Dipeptidylpeptidase 3 (hochreguliert), Calreticulin (herunterreguliert), Annexin A3 (hochreguliert), Elongationsfaktor 1 Alpha (hochreguliert bei NMI/herunterreguliert bei NMII). Diese Proteine konnten über „EMBL-EBI Databases²“ anhand einer „Gene Ontology“ Analyse (unter Verwendung der humanen Proteindatenbank) dem exosomalen Proteom zugeordnet werden. Innerhalb der Zellen konnte auf einen erhöhten vesikulären Transport geschlossen werden. Zudem wurden ihnen Funktionen in Proteinprozessierung (Proteolyse), Phagozytose, Antigenpräsentation/Immunantwort und Zellkerntransport zugeschrieben.

Zudem wurden Prozesse den Zelltod betreffend beeinflusst. Neben dem genannten Calreticulin (Calcium-bindendes Protein im Endoplasmatischen Reticulum)

²<https://www.ebi.ac.uk/QuickGO/GProteinSet?id=Exosome>

3. Ergebnisse

Tabelle 3.1.: **Differenziell regulierte bovine Proteine nach Infektion von Euterepithelzellen mit NMI.** Angegeben ist die Spotnummer mit den jeweils dazugehörigen Proteinen sowie entsprechender Charakteristika. ↑ / ↓ = Regulation der Proteine.

Spot ID	GI Nummer*	Funktion/Proteinname	MW [kDa]	pI	↑ / ↓
Stoffwechsel					
927	78369370	Bisphosphoglyceratmutase	30.0	6.0	↑
938	29135329	Glutathion-S-Transferase P	23.6	7.7	↑
732	87196501	Alpha-Enolase	47.3	6.4	↑
899	114052318	Valacyclovirhydrolase	32.4	9.9	↑
818	162652	Aldosereduktase	33.9	5.6	↑
Proteinprozessierung/ER					
586	61555483	Dipeptidylpeptidase 3 Iso 1	81.0	5.1	↑
849	300795066	Alpha-lösliches NSF BP	33.2	5.1	↓
1040	146231742	Ubiquitin-konjugierendes Enzyme (E2N-ähnlich)	17.1	5.6	↑
682	545920	Calreticulin	46.4	4.2	↓
Zellsignalwege/Regulierung					
857	528953576	Annexin A3 Iso X1	36.1	6.2	↑
849	27806317	Annexin A8	36.8	5.2	↓
1749	2852383	14-3-3 Protein beta	27.8	4.6	↑
1071	296489536	S100 Calcium-bindendes Protein A11 (Calgizzarin)	11.2	6.1	↓
866	260137	Annexin V=CaBP33 Iso	35.9	4.8	↑
Zellbestandteil					
588	528942126	Lamin Isoform X1	74.1	7.1	↓
766	6148744172	Aktin, beta	41.7	5.2	↑
723	296476317	Keratin I (zytoskeletal 14)	51.9	4.9	↑
696	194666933	Tubulin α (1C) Iso X1	49.9	4.8	↓
Genexpression					
737	2293575	Elongationsfaktor 1 alpha	34.4	9.9	↑

* Datenbanksuche: NCBI Proteins <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/guide/proteins>

3. Ergebnisse

Tabelle 3.1.: ... (fortgesetzt)

Spot ID	GI Nummer *	Funktion/Proteinname	MW [kDa]	pI	↑ / ↓
Stress-/Immunantwort					
634	262205483	60 kDa HSP, mitochondrial	60.9	5.6	↑
852	48374083	Annexin A4	35.9	5.4	↑
960	27807469	Peroxiredoxin-2	21.9	5.3	↑

* Datenbanksuche: NCBI Proteins <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/guide/proteins>

wurde bei Infektion mit NMI auch der Schlüsselregulator 14-3-3 (beta) hochreguliert. Dieses Protein beeinflusst viele verschiedenen Abschnitte des apoptotischen Prozesses. So bindet es u. a. an den pro-apoptotischen Faktor BAD und verhindert dadurch den Verlauf des programmierten Zelltodes. Ein anti-apoptotisches Wirken von *C. burnetii* ist, wie in Kapitel 1 bereits erwähnt, in diesem Fall auch nicht auszuschließen.

Nach Infektion mit NMI oder NMII war der Anteil an herunterregulierten Proteinen gering. Bei einer NMI-Infektion konnten sechs, für NMII sieben Proteine identifiziert werden. Diese konnten mittels GO-Analysen zu Prozessen z. B. des Zellzykluses (S100A11, Annexin A8, Hitzeschockprotein90 [HSP90]), Vesikeltransports (NFS, Annexin A8) und der Proteinfaltung (Calreticulin, Peptidyl-Prolyl-Isomerase, Disulfid-Isomerase, HSP90) zugeordnet werden. Auffällig war hierbei auch, dass gerade bei einer NMII-Infektion Proteine herunterreguliert wurden, die auch in der Wirtsimmunantwort, im Speziellen bei der Aktivierung von T-Zellen, eine Rolle spielen. Weiterhin zeigte eine Protein-Protein Interaktionsanalyse (durchgeführt mittels STRING³), dass HSP90 mit (fast) allen hierbei analysierten Proteinen in Verbindung steht.

Anhand der 2D-DIGE wurden zudem Coxiellenproteine identifiziert, die während des Infektionsprozesses innerhalb der Wirtszellen exprimiert sind. In Tabelle 3.3 und Tabelle 3.4 sind die Coxiellenproteine jeweils für NMI und NMII aufgelistet. Dabei ist auffällig, dass nur Proteine im sauren als auch basischen Bereich nachgewiesen werden konnten. Im Neutralbereich konnten keine Proteine von Coxiellen identifiziert werden (abgeleitet anhand der pI-Werte). Unter beiden Infektionsbedingungen konnten Proteine gefunden werden, die spezifisch für den Stamm Nine

³= Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins, <http://string-db.org/>

Tabelle 3.2.: **Differenziell regulierte bovine Proteine nach Infektion von Euterepithelzellen mit NMII.** Angegeben ist die Spotnummer mit den jeweils dazugehörigen Proteinen sowie entsprechender Charakteristika. \uparrow / \downarrow = Regulation der Proteine.

Spot ID	GI Nummer *	Funktion/Proteinname	MW [kDa]	pI	\uparrow / \downarrow
Stoffwechsel					
814	150247075	Galactokinase	42.3	5.6	\uparrow
814	329663263	Uroporphyrinogen Decarboxylase	40.8	5.8	\uparrow
1250	296488274	Nukleosiddiphosphat Kinase B	17.0	9.4	\uparrow
423	329664902	Neutral α -Glucosidase AB	109.4	5.8	\uparrow
801	27806925	Argininosuccinat-Synthase	46.4	7.8	\uparrow
288	343183370	bifunktional E/P-tRNA Ligase	169.8	7.2	\downarrow
1005	115495879	Thiopurin-S Methyltransferase	28.3	6.1	\downarrow
Proteinprozessierung/ER					
985	78369458	Proteasom UE α Type-1	29.6	6.2	\uparrow
992	91680535	Proteasom Activatorkomplex UE	28.7	5.8	\uparrow
513	164420725	Dipeptidylpeptidase 3	82.0	5.0	\uparrow
686	27806723	Calreticulin Vorläufer	48.0	4.2	\downarrow
668	27806501	Disulfid-Isomerase (P4HB)	57.2	4.7	\downarrow
1010	84000197	Peptidyl-prolyl cis-trans Isomerase	25.2	9.8	\downarrow

* Datenbanksuche: NCBI Proteins <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/guide/proteins/>

3. Ergebnisse

Tabelle 3.2.: ... (fortgesetzt)

Spot ID	GI Nummer *	Funktion/Proteinname	MW [kDa]	pI	↑ / ↓
Zellsignalwege/Regulierung					
490	60592792	HSP 90-alpha	84.7	4.8	↓
755	86827651	Elongationsfaktor 1 alpha 1	50.1	9.7	↓
942	395136656	Annexin A3	36.2	7.7	↑
461	164452943	Gelsolin Iso a Vorläufer	85.6	5.8	↑
Zellbestandteil					
318	358411315	Trichohyalin	183.7	5.6	↑
313	296489597	Trichohyalin Isoform 2	177.0	5.6	↑
Genexpression					
895	163113	GTP-bindendes regulatorisches Protein	35.6	6.1	↑
Stress-/Immunantwort					
1110	139948177	Cystein/Glycin-reiches Protein 1	20.6	10.0	↑
586	78369310	Stress-induziertes Phos- phoprotein	62.4	6.0	↑

* Datenbanksuche: NCBI Proteins <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/guide/proteins/>

Tabelle 3.3.: **Identifizierte Coxiellenproteine nach Infektion von bovinen Euterepithelzellen mit *C. burnetii* NMI.** Angegeben ist die Spotnummer sowie Name und Locus des entsprechenden Proteins mit entsprechender Charakteristika.

Spot ID	GI Nummer *	Locus	Proteinname	MW [kDa]	pI
1074	207081956	CBU_1183	Glycin-reiches RNA-Bindeprotein	12.2	10.2
581	492176173	CBU_1290	Chaperon DnaK	70.7	5.0
634	197253483	CBU_1718	HSP B (GroEL)	57.3	5.0
613	492168611	CBU_1433	Transkriptionstermi- nationsfaktor NusA	56.2	4.4
1048	492179242	CBU_0229	50S ribosomales Protein L7/L12	13.2	4.5
1032	492175250	CBU_1790	Molekulares Chaperone GroES	10.5	5.0
994	165916331	CBU_0612	putatives Äußere Membran- Chaperone skp, partial (OmpH)	18.3	10.1
917	11935138	CBU_1910	27 kDa Äußeres Membranprotein (com1)	26.7	9.8

* Datenbanksuche: NCBI Proteins <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/guide/proteins/>

Mile sind, da sie im Proteom des virulenten und avirulenten Stammes nachweisbar waren. Zu diesen gehören die folgenden: CBU_1718 (Hitzeschockprotein B (GroEL)), CBU_1433 (Transkriptionsterminationsfaktor NusA), CBU_1290 (Chaperon DnaK), CBU_1183 (Glycin-reiches RNA-Bindeprotein), CBU_1790 (Molekulares Chaperone GroES) und CBU_1910 (27kDa Äußeres Membranprotein (com1)). Das letztere gilt als ein hoch konserviertes Protein und genau wie DnaK bzw. GroEL als ein hoch seroreaktives Antigen, welches in sehr vielen Coxiellenstämmen nachgewiesen werden konnte (Xiong *et al.* 2012).

3. Ergebnisse

Tabelle 3.4.: **Identifizierte Coxiellenproteine nach Infektion von bovinen Euterepithelzellen mit *C. burnetii* NMII.** Angegeben ist die Spotnummer sowie Name und Locus des entsprechenden Proteins mit entsprechender Charakteristika.

Spot ID	GI Nummer*	Locus	Proteinname	MW [kDa]	pI
942	492179309	CBU_1385	Elongationsfactor Ts	31.8	5.8
889	492179121	CBU_0263	DNA-gerichtete RNAP UE α	35.5	5.5
860	492176455	CBU_2068	MFS-Transporter	40.6	6.1
820	501176653	CBU_0002	DNA polymerase III subunit beta	41.7	5.7
1989	197253483	CBU_1718	Hitzeschockprotein B (GroEL)	57.3	5.0
584	492168611	CBU_1433	Transkriptionstermi- nationsfaktor NusA	56.2	4.4
527	501565446	CBU_1290	Chaperon DnaK	70.8	5.0
313	746710380	CBU_0232	DNA-gerichtete RNAP UE β	152.1	5.7
461	492171217	CBU_0094	Proteindisaggregations- Chaperon (Clp)	96.7	5.4
1378	207081956	CBU_1183	Glycin-reiches RNA-Bindeprotein	12.2	10.2
1291	492175250	CBU_1790	Molekulares Chaperone GroES	10.5	5.0
1250	492167742	CBU_0963	Peroxiredoxin	16.8	8.9
1152	492175724	CBU_1706	Peroxidase	21.9	4.9
1137	515821942	CBU_1708	Superoxiddismutase	22.2	6.4
1061	11935138	CBU_1910	27kDa Äußeres Membranprotein (com1)	26.7	9.8
1010	492179240	CBU_0227	50S ribosomales Protein L1	24.7	10.2

* Datenbanksuche: NCBI Proteins <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/guide/proteins/>

Tabelle 3.4.: ... (fortgesetzt)

Spot ID	GI Nummer *	Locus	Proteinname	MW [kDa]	pI
882	648270129	CBU_1471	„rod shape-determining“ Protein MreB	37.2	5.3
822	492175896	CBU_0181	Tyrosyl-tRNA Synthetase	45.7	6.1
808	492175034	CBU_1778	Fruktosebisphosphat Aldolase	39.5	5.3
578	750672303	CBU_1326	Threonyl-tRNA Synthetase	73.7	6.0
423	750678133	CBU_1720	Aconitathydratase, partial	98.1	5.8

* Datenbanksuche: NCBI Proteins <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/guide/proteins/>

3.3.3. Vergleichende Proteomanalysen von infizierten und nicht-infizierten Euterepithelzellen mittels LC-MS/MS

Zur Validierung und Quantifizierung der durch 2D-DIGE erhaltenen Proteomdaten wurde die gelfreie LC-MS/MS-Analyse genutzt. Hier wurden die selben Proteinproben, die bei der 2D-DIGE Analyse zum Einsatz kamen, verwendet. Anhand dieser Methode konnte eine wesentlich höhere Anzahl an Proteinen detektiert werden (Abbildung 3.14). Es wurden bei der Infektion mit NMI insgesamt 3420 bovine Proteine identifiziert und 3399 relativ quantifiziert. Von diesem Gesamtprotein konnte eine Regulierung von 0,9 %, d. h. 31 regulierte Proteine, festgestellt werden (Tabelle 3.5). Dabei waren 27 hoch- und 4 herunterreguliert. Ein ähnliches Bild ergab sich bei der Analyse während einer NMII Infektion. Hierbei wurden 2894 bovine Proteine identifiziert und 2876 Proteine quantifiziert. Der Anteil an regulierten bovinen Proteinen betrug 1,1 %. Von diesen 33 identifizierten regulierten Proteinen waren 32 hoch- und nur eines herunterreguliert (Tabelle 3.6).

Die beeinflussten Proteine konnten anhand von GO- oder KEGG-Analysen verschiedenen Zellprozessen zugeordnet werden (siehe Tabelle 3.5, Tabelle 3.6). Auffällig ist dabei die Vielzahl an bis jetzt noch für das bovine System uncharakterisierten Proteinen, die unabhängig vom Coxiellenstamm jedoch einer starken Regulierung

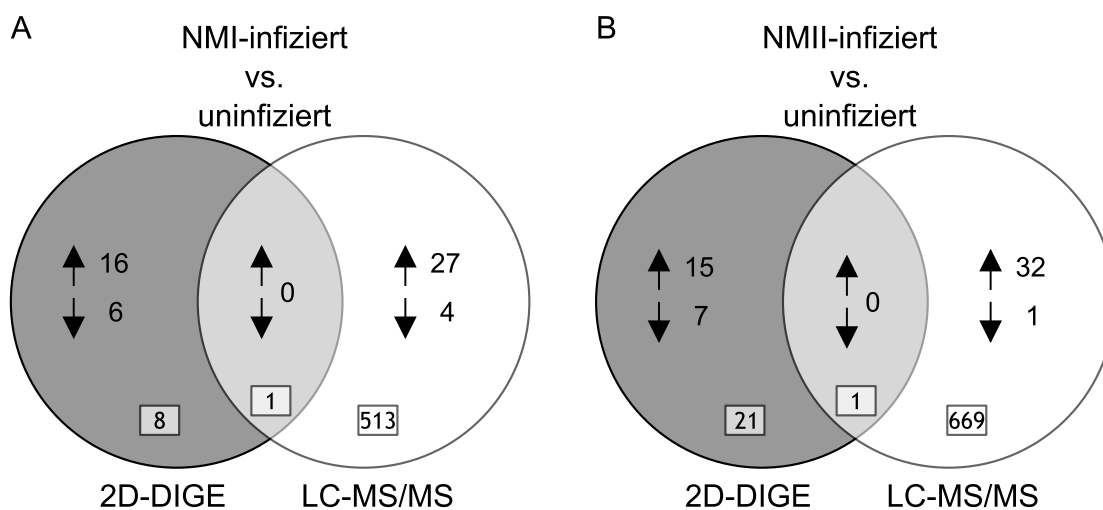


Abbildung 3.14.: **Vergleich der identifizierten Proteine von *C. burnetii* und Euterepithelzellen.** Vergleichende Darstellung der identifizierten Proteine während einer NMI (A) und NMII (B) -Infektion der bovinen Euterepithelzellen. Die Pfeile kennzeichnen die Hoch- und Herunterregulierung der Proteine. Die coxiellären Proteine sind in Kästchen dargestellt.

durch die Infektion ausgesetzt waren. Während der Infektion mit NMI sind verschiedenste Stoffwechselwege beeinflusst, u. a. der Fettsäurestoffwechsel, der durch die Fettsäuredesaturase, putative Phospholipase B-ähnliches Proteine und dem epididymalem Sekretionsprotein repräsentiert wurde. Das letztere ist ein intrazellulärer Cholesteroltransporter, der im Speziellen an den endosomalen/lysosomalen Kompartimenten der Zelle agiert. Zudem konnten Proteine identifiziert werden, die für den Aufbau von zytoskelettalen und Signal-Proteinkomplexen gerade auch bei der Interaktion zwischen Zellen eine Rolle spielen. Alpha-Aktinin ist ein zytoskelettale Protein, welches Adhäsionsintegrine binden kann und für die Verbindung der Aktinfilamente innerhalb der Zelle notwendig ist (Yeaman *et al.* 1999). Die Aktinreorganisation wird auch bei Zelladhäsions- und Aufnahmeprozessen aktiviert, wobei die Aktin-Myosin-1-Verbindung wichtig ist, und um die apikale-basolateral Form der Zelle zu bewahren. Zudem konnte durch Identifizierung dieser Proteine auch auf eine Beeinflussung des Vesikeltransports innerhalb der Zelle geschlossen werden. Während einer NMII Infektion konnte ebenfalls ein Protein identifiziert werden, dass für das bovine System noch uncharakterisiert ist (E1BL04), jedoch über GO-Analyse eine Bedeutung bei der Zytoskelettorganisation (Aktinpolymerisation) hat. Zudem wurden Proteine gefunden, die sowohl in Zusammenhang mit

dem Zellzyklus als auch der Zellstressantwort stehen. Die Protein-Phosphatasen 1B und 1G gehören zur Familie der Protein Phosphatasen 2C (Serin/Threonin Protein Phosphatasen), welche mit Cyclin-anhängigen Kinasen des Zellzyklus interagieren können (Cheng *et al.* 1999).

Der Anteil an herunterregulierten Proteinen war auch hier unter beiden Infektionsbedingungen sehr gering. Bei einer NMI-Infektion konnten vier Proteine identifiziert werden. Das Translationsmaschinerieassoziierte Protein 7 und die Cyclin-abhängige Kinase 1 (CDK1) sind vor allem in Zellzyklus- bzw. Zellteilungsprozesse als auch Apoptose involviert. Das Metallothionein-1 zeichnet sich durch seine Eigenschaft der Schwermetallbindung und damit einhergehender Schutzfunktion bei oxidativem Stress aus. Nur ein herunterreguliertes Protein ($\geq 0,5$) konnte während einer NMII-Infektion nachgewiesen werden. Das 60S ribosomale Protein L29 ist im Bereich der Translation zu finden.

3. Ergebnisse

Tabelle 3.5.: **Differenziell regulierte bovine Wirtszellproteine nach NMI-Infektion.** Angegeben sind das durchschnittliche Verhältnis von infizierter Probe zur Kontrolle sowie identifiziertes Protein mit Uniprot-Accession, Name und entsprechender Charakteristika. ↑ / ↓ = Regulation der Proteine.

Inf./Mock	Accession*	Funktion/Proteinname	MW [kDa]	pI	↑ / ↓
Stoffwechsel					
3,058	F1MQD1	uncharak. Protein	73,0	7,62	↑
1,893	A4IFP3	Fettsäuredesaturase 3	51,3	8,22	↑
1,673	E1B9S7	uncharak. Protein	91,9	6,83	↑
1,645	G3N0S8	uncharak. Protein	57,0	9,09	↑
1,561	P79345	Epididymales sekret. Protein E1	16,6	7,99	↑
1,559	F1MIH9	Putative Phospholipase B-ähnlich 2	65,7	8,09	↑
1,522	F1MXZ0	N-Acetylglucosamin-6- Sulfatase	62,8	8,43	↑
Proteinprozessierung/ER					
1,755	Q9XSK2	CD63 Antigen	25,7	7,65	↑
1,578	P33946	ER Lumen Protein-haltender Rezeptor 1	24,6	8,62	↑
1,573	F1MMR6	Cathepsin D	44,7	7,65	↑
Zellsignalwege/Regulierung					
6,845	E1B886	uncharak. Protein	122,6	5,94	↑
2,393	F1MEN7	uncharak. Protein	102,3	6,20	↑
1,824	F1MX50	uncharak. Protein	23,9	7,34	↑
1,704	E1BL04	uncharak. Protein	428,5	6,32	↑
0,510	A1A4Q4	Translationsmaschinerie- assoziiertes Protein 7	7,1	9,99	↓
0,631	P48734	Cyclin-abh. Kinase 1	34,0	8,41	↓

* Datenbanksuche: Uniprot Protein Datenbank <http://www.uniprot.org/>

3. Ergebnisse

Tabelle 3.5.: ... (fortgesetzt)

Inf./Mock	Accession *	Funktion/Proteinname	MW [kDa]	pI	↑ / ↓
Zellbestandteil					
3,332	Q3ZC55	Alpha-Actinin-2	103,7	5,45	↑
1,946	Q32KU6	Tetraspanin-6	27,5	7,74	↑
1,658	Q9BE40	Myosin-1	222,9	5,72	↑
1,632	A7E303	COL8A1 Protein	73,2	9,58	↑
Genexpression					
1,674	E1BKM0	uncharak. Protein	67,4	6,05	↑
1,627	A6QLE1	Tudor Domäne-enthaltendes Protein 7	123,8	7,37	↑
Stress-/Immunantwort					
2,020	A5D7E6	Tetraspanin	30,0	6,51	↑
1,906	O46375	Transthyretin	15,7	6,30	↑
1,792	P01888	Beta-2-Mikroglobulin	13,7	8,00	↑
1,531	P32592	Integrin beta-2	84,3	6,40	↑
0,538	P58280	Metallothionein-1	6,0	8,06	↓
unbeklassifiziert					
2,493	F1MVI7	uncharak. Protein (Fragment)	326,6	6,54	↑
1,612	E1BEW9	uncharak. Protein	333,9	6,27	↑
1,502	F1MS01	uncharak. Protein (Fragment)	76,9	5,57	↑
0,634	G3MYV8	uncharak. Protein	6,9	10,62	↓

* Datenbanksuche: Uniprot Protein Datenbank <http://www.uniprot.org/>

3. Ergebnisse

Tabelle 3.6.: **Differenziell regulierte bovine Wirtszellproteine nach NMII-Infektion.** Angegeben sind das durchschnittliche Verhältnis von infizierter Probe zur Kontrolle sowie identifiziertes Protein mit Uniprot-Accession, Name und entsprechender Charakteristika. ↑ / ↓ = Regulation der Proteine.

Inf./Mock	Accession *	Funktion/Proteinname	MW [kDa]	pI	↑ / ↓
Stoffwechsel					
1,997	O62830	Proteinphosphatase 1B	53,4	5,08	↑
1,964	P11181	Lipoamidacyltransferase **, mitochondrial	53,4	8,25	↑
1,779	Q2KHU4	ATP-abhängige Clp Protease (proteolytische UE), mitochondrial	29,7	8,16	↑
1,705	F1MS05	Aconitathydratase	98,2	7,97	↑
Proteinprozessierung/ER					
3,068	A6H704	CHMP7 Protein	50,6	5,24	↑
2,457	P11456	Kationabhängiger Mannose-6-phosphat-Rezeptor	31,2	5,66	↑
1,985	A4IFR5	SH3RF2 Protein	78,7	9,91	↑
1,710	F1MMR6	Cathepsin D	44,7	7,65	↑
1,703	E1BH40	uncharak. Protein	510,0	7,05	↑
Zellsignalwege/Regulierung					
8,898	E1BA27	uncharak. Protein	67,6	5,25	↑
4,001	E1BP79	uncharak. Protein	102,3	6,07	↑
2,427	F1N4W7	uncharak. Protein (Fragment)	29,9	6,57	↑
2,387	E1BD73	uncharak. Protein	179,6	6,40	↑
2,245	E1BC24	Midasin	630,3	5,62	↑
1,958	P12763	Alpha-2-HS-Glykoprotein	38,4	5,50	↑
1,800	P79126	Proteinphosphatase 1G	58,6	4,36	↑
1,712	E1BL04	uncharak. Protein	428,5	6,32	↑
1,665	A7E3W2	Galectin-3-Bindeprotein	62,1	5,60	↑
1,591	E1BP05	uncharak. Protein	573,8	7,05	↑

* Datenbanksuche: Uniprot Protein Datenbank <http://www.uniprot.org/> ;

** Komponente der verzweigten Kette des Alpha-Ketosäure Dehydrogenasekomplexes

3. Ergebnisse

Tabelle 3.6.: ... (fortgesetzt)

Inf./Mock	Accession*	Funktion/Proteinname	MW [kDa]	pI	↑ / ↓
Zellbestandteil					
3,944	Q3ZC55	Alpha-Actinin-2	103,7	5,45	↑
2,837	A6H742	Plastin-1	70,5	5,17	↑
1,916	P10568	Unkonventionelles Myosin-Ia	118,8	9,33	↑
Genexpression					
4,071	F6Q3F4	uncharak. Protein	53,2	5,34	↑
2,296	Q2KI86	Replikationsprotein A2, 32kDa	29,1	5,78	↑
2,176	F1N1H5	uncharak. Protein (Fragment)	96,3	8,48	↑
2,008	E1BCR2	uncharak. Protein	237,7	7,94	↑
1,928	F1MJC2	28S ribosomales Protein S18a, mitochondrial	22,2	10,37	↑
1,719	A6QP94	LAS1L Protein	88,7	4,51	↑
0,619	Q58DW3	60S ribosomales Protein L29	16,8	11,81	↓
Stress-/Immunantwort					
1,955	P34955	Alpha-1-Antiproteinase	46,1	6,52	↑
1,906	E1BMP9	Tyrosin-Proteinkinase	69,8	7,83	↑
unbeklassifiziert					
5,948	F1MVI7	uncharak. Protein (Fragment)	326,6	6,54	↑
2,134	F1N7C8	uncharak. Protein	94,8	9,29	↑

* Datenbanksuche: Uniprot Protein Datenbank <http://www.uniprot.org/>

Neben den quantitativ analysierten bovinen Proteinen wurden mit dieser Methode auch coxielläre Proteinen identifiziert. Für den Stamm NMI konnten 513 Proteine für NMII 669 identifiziert werden (im Anhang - A.1, A.2). 450 der identifizierten Proteine wurden in den Proteomen beider Stämme gefunden. Darunter befanden sich u. a. Proteine des Typ-IV-Sekretionssystems („Dot/Icm“-System, T4SS), welche einen Teil der Kernregion des Transportsystems formen (DotG [IcmE], DotH[IcmK]) oder die an der inneren Membran, im Zytoplasma bzw. im Sekretom der Bakterien nachgewiesen werden können (DotA, IcmX; Nagai und Kubori (2011)). Unter den NMII Proteinen konnten zusätzliche Mitglieder des T4SS, wie z. B. DotB, DotC, DotD und auch IcmB, IcmG, IcmL, IcmN, IcmO, IcmW identifiziert werden. Zusätzlich wurden Effektorproteine des T4SS nachgewiesen. Bei der NMII-Infektion wurde ein sog. „Fic family protein⁴“ detektiert, welches die Ubiquitinmaschinerie und Proteinregulationsprozesse innerhalb der Wirtszelle moduliert. Die Nachweise von „Tetratricopeptid-Repeats“ enthaltenden Proteinen, welche für Protein-Protein-Interaktionen innerhalb der Wirtszelle genutzt werden, und einem OmpA-ähnlichen sowie „Ankyrin-Repeats“ aufweisendem Protein gaben Hinweise auf mögliche Effektoren in der Wirtszelle. OmpA gilt als wichtiges Invasin im Infektionsprozess der Coxiellen. Den sog. Ank-Proteinen werden anti-apoptotische Eigenschaften zugesprochen.

In den Infektionsstudien (NMI und NMII) waren beide Entwicklungsformen der Coxiellen (LCVs und SCVs) nachweisbar. Diese konnte in den Proteomanalysen detektiert werden. Unter anderem fanden sich Proteine der metabolisch aktiven LCV, wie z. B. „N-Utilization protein A“, 50S ribosomales Protein L9 oder das Chaperon GroEL (wichtige Proteine des Zellteilungsprozesses) und Proteine der SCV, z. B. TolB und die Cystathionin Lyase (Stressproteine, Membranstabilisations- oder Zellzyklusproteine). Typisch für SCV war auch das nachgewiesene äußere Membranprotein ScvA und Histon H1 Homolog.

Eine Analyse der Genomsequenz von *C. burnetii* zeigte, dass das theoretische Proteom sehr viele hoch-basische Proteine aufweist, um den extrem sauren pH der umgebenden Vakuole auszugleichen (Seshadri *et al.* 2003). Die hier vorliegende Analyse der beiden Proteome der Coxiellenstämme wies ebenfalls daraufhin, dass vorwiegend basische aber auch saure Proteine exprimiert wurden, wohingegen

⁴ „filamentation induced by cyclic adenosine monophosphate domaine“

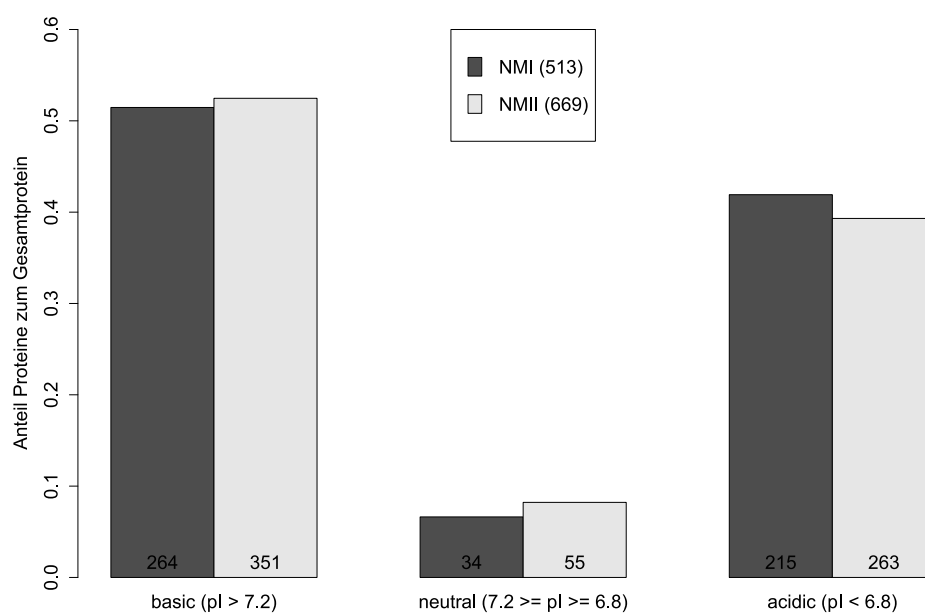


Abbildung 3.15.: **Verteilung der pI-Werte der identifizierten *C. burnetii*-Proteine nach LC-MS/MS Analyse.** Dargestellt ist der Anteil an basischen, neutralen und sauren Proteinen am jeweiligen Stamm-abhängigen (NMI oder NMII) Gesamtprotein. In den Balken sind die Absolutwerte der Proteine vermerkt.

Proteine des neutralen Bereiches (6,8 bis 7,0) kaum nachweisbar waren (Abbildung 3.15). Ein ähnlicher Effekt konnte auch schon im 2D-DIGE Experiment ermittelt werden. Hierbei wurden keine Proteine im neutralen Bereich nachgewiesen, der Anteil an sauren Proteinen war jedoch zweifach (für NMI) bzw. vierfach (NMII) höher als der der basischen Proteine.

4. Diskussion

4.1. Bovine Epithelzellen und *Coxiella burnetii* im *in vitro* Modell

4.1.1. Epithelzellen als potenzielle Zielzellen der Coxiellen?

In dieser Arbeit wurde ein bovines Zellkulturmodell gewählt, um den Infektionsprozess von *C. burnetii* im Säugetierwirt zu untersuchen. Rinder stellen eine der primären Reservoirs für Coxiellen, die Erreger der weltweit verbreiteten Zoonose Q-Fieber, dar. In dieser Studie wurden Epithelzellen des Lungen-, Darm-, Plazenta- und Eutergewebes mit den Referenzstämmen NMI und NMII infiziert. Dabei wurde ein Inokulum der Coxiellenstämmen von 100 MOI verwendet. Es konnte festgestellt werden, dass die unterschiedlichen Epithelzellen in ihrer Permissivität gegenüber Coxiellen variierten. Ein Vergleich der bovinen Zellen untereinander verdeutlichte eine bevorzugte Adhäsion und Replikation von NMI und NMII an bzw. in den Darm- und Euterepithelzellen. Einen signifikanten Unterschied in Hinblick auf die Internalisierung oder Replikation der Bakterien aufgrund der Stammeigenschaften gab es nicht. Es ist bekannt, dass die Replikationsnischen des Erregers Plazenta, Darm oder auch das Euter sind. Die starke Vermehrung des Bakteriums innerhalb dieser Nischen stellt die Grundlage der Übertragung dar (Arricau-Bouvery und Rodolakis 2005). Untersuchungen über das Vorkommen von Coxiellen beim Rind zeigten, dass das Euter eines der Hauptorgane für die Replikation der Bakterien im bovinen Wirt ist (Schaal 1982; Rodolakis *et al.* 2007; Agerholm 2013). Die Ergebnisse dieser *in vitro*-Studie spiegeln sehr gut einen Teil der Verhältnisse im komplexen Gesamtorganismus wider. Auch hier wurde eine starke Replikation des Pathogen innerhalb der Euterzellen nachgewiesen, wobei eine Bakterienlast bis zu 10^8 pro ml erreicht wurde. Zudem wurden die Wirtszellen trotz der Bildung von zellfüllenden Vakuolen in ihrer Struktur und Vitalität nicht beeinflusst. Die verwendeten Euterepithelzellen stammen aus dem Drüsengewebe des Euters. Ein vermehrtes Replizieren von Coxiellen in Milchdrüsengewebe wurde auch bereits histologisch nachgewiesen (Schaal 1982).

In der vorliegenden Arbeit wurden neben den Milchdrüsenzellen (Euter) auch

bovine Trophoblastenzellen als Zellmodell untersucht. Diese Zellen stellen eine weitere Hauptreplikationsnische für Coxiellen dar. Insbesondere kleine Wiederkäuer, wie Schafe und Ziegen, weisen eine starke Vermehrung der Bakterien in Plazentazellen auf (van Moll *et al.* 1993). Es ist bekannt, dass *C. burnetii* sich durch einen verstärkten Tropismus für das weibliche Reproduktionssystem auszeichnet. Dies hat vor allem große Bedeutung für die Verbreitung des Erregers über die Geburtsprodukte. Rodolakis *et al.* (2007) wiesen nach, dass über 90 % der weiblichen Ziegen mit Coxiellen infiziert waren und diese während des Aborts, über Vaginalsekrete, Urin und Kot ausschieden. In dieser Arbeit zeigten die verwendeten bovinen Trophoblastenzelllinien nur eine geringe Permissivität für Coxiellen. Auch die Replikation der Bakterien war innerhalb dieser Zellen nur minimal. Neben PCR-Analysen bestätigten die mikroskopischen Untersuchungen die geringe Vermehrung des virulenten und auch avirulenten Coxiellenstammes in den Zellen. Nicht nachgewiesen wurden zudem die Coxiellen-enhaltenden Vakuolen, welche auf eine Vermehrung der Coxiellen innerhalb der Zellen hinweisen würden (Mege *et al.* 1997). Vergleichende Analysen mit infizierten Euterepithelzellen von kleinen Wiederkäuern, wie Schaf oder Ziege, würden weitere Hinweise geben, ob die Euterepithelzellen gerade für die bovine Infektion eine entscheidene Rolle spielen. Findet in den Euterepithelzellen der kleinen Wiederkäuer im Vergleich zum Rind eine geringe Replikation statt, könnte eventuell das Euter die Hauptreplikationsnische beim Rind sein.

Neben den Zellen der Austrittsorgane von Coxiellen wurde auch die Permissivität des Lungenepitheliums gegenüber Coxiellen untersucht. Coxiellen werden aerogen übertragen und treffen als Erstkontakt im Wirt auf das Lungengewebe (Maurin und Raoult 1999). Hier findet die Etablierung der Infektion und der Immunreaktion des Wirtes statt, z. B. beim Aufeinandertreffen der Bakterien mit in der Lungen befindlichen Alveolarmakrophagen (Voth und Heinzen 2007). In dieser Arbeit zeigte die untersuchte Lungenepithelzelllinie ein gering permissives Verhalten gegenüber beiden verwendeten Bakterienstämmen. Es scheint, dass eine Infektion und Replikation an der entsprechenden Stelle nicht notwendig wäre. Daher besteht die Möglichkeit, dass die Bakterien diese Zellbarriere nur passieren, um in Kontakt mit den rekrutierten Immunzellen zu kommen. So konnte in 3D-Zellmodellen gezeigt werden, dass auch andere Immunzellen, wie dendritische Zellen, in der Lage sind Bakterien ohne Beeinflussung der Epithelzellen über die Epithelbarriere

aufzunehmen. Diese Immunzellen werden als Shuttle der Bakterien durch den Wirtsorganismus genutzt (Rescigno *et al.* 2001a, b).

Die Internalisierung der Coxiellen in den Immunzellen ist rezeptorabhängig. Die Phagozytose in Makrophagen oder Monozyten wird durch den Komplementrezeptor 3 und das Integrin $\alpha_V\beta_3$ vermittelt (Capo *et al.* 1999). Für die Aufnahme von Coxiellen in nicht-phagozytierende Zellen sind bis jetzt keine Rezeptoren bekannt. Martinez *et al.* (2014) zeigten, dass die Aufnahme vom Invasin OmpA abhängig ist. OmpA wird über das vorhandene TypIV-Sekretionssystem in die äußere Membran von Bakterien eingebracht und ist in der Lage die Aufnahme von Coxiellen aktiv über eine Art „Liganden-Rezeptor-Interaktion“ zu steuern. Es wurde davon ausgegangen, dass auf der Wirtszelloberfläche ein Omp-A-verwandter Rezeptor vorliegen muss. In dieser Arbeit konnte ein Zusammenhang der Coxiellenaufnahme und CR3 sowie $\alpha_V\beta_3$ anhand von durchflusszytometrischen Analysen ausgeschlossen werden (Daten nicht gezeigt). Die Plazentazellen, welche kaum zellassoziierte Coxiellen aufwiesen, und die stärker permissiven Euterzellen exprimierten $\alpha_V\beta_3$ -Integrin in nahe zu gleichen Mengen. Der CR3 wurde ebenfalls bei allen drei Zelllinien nur in äußerst geringen Mengen nachgewiesen. Da es sich bei Epithelzellen nicht um professionell phagozytierende Zellen handelt, wären auch andere Internalisierungswege in die Zellen möglich, die nicht primär an die bereits bekannten Rezeptoren gebunden sind. In den Proteomstudien der Euterepithelzellen (Unterabschnitt 4.2.3) konnte ein OmpA-ähnliches Protein nachgewiesen werden, welches am Internalisierungsprozess beteiligt sein könnte.

4.1.2. Die Infektion von Epithelzellen durch Coxiellen löst keine starke Zytokinantwort aus und bleibt ohne Einfluss auf die Zellvitalität

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass Coxiellen bovine Epithelzellen unterschiedlich infizieren und in diesen replizieren. Dabei wurde sowohl die Zellintegrität als auch die Vitalität nicht beeinflusst. Dass die Zellen in ihrer Struktur (Integrität der Zellmembran) unbeeinflusst blieben, konnte auch anhand der elektronenmikroskopischen Untersuchungen bestätigt werden. Für intrazelluläre Bakterien ist es von großer Bedeutung die Wirtszellvitalität zu erhalten, um die eigene Entwicklung zu ermöglichen (Voth *et al.* 2007). Strategien zur Manipulation

der Wirtszellprozesse sind dabei von Vorteil, da das Pathogen vom Stoffwechsel und z. B. dem vesikulären Transfer innerhalb der Zelle abhängig ist (Ashida *et al.* 2011). In den Proteomstudien dieser Arbeit wurde z. B. ein coxielläres Effektorprotein mit anti-apoptotischer Wirkung nachgewiesen. Das „Ankyrin-Repeat“-Domänen-aufweisende Protein wird, wie andere Effektoren, über das TypIV-Sekretionssystem der Bakterien in die Wirtszelle sekretiert, um dort die Apoptose der Zelle zu verhindern (Unterabschnitt 4.2.3; Lührmann *et al.* (2010); Eckart *et al.* (2014)). Der anti-apoptotische Effekt der Coxiellen wirkt sich positiv auf die Vitalität der Wirtszellen aus (Ashida *et al.* 2011).

Nicht allein die Zellviabilität, auch die Zytokinexpression der Wirtszelle blieb während der Infektion unverändert zur Kontrolle. Dass eine Nicht-Stimulierbarkeit der Zellen vorliegt, konnte über den Stimulationstest mit *E. coli*-LPS ausgeschlossen werden. Die Infektion, unabhängig von der Virulenz der Erregers, induzierte keine Immunreaktion. Weder der virulente NMI-Stamm noch der avirulente NMII riefen eine signifikante Veränderung der Zytokinexpression hervor. Damit konnten die Beobachtungen von Graham *et al.* (2013), die eine Erregerabhängigkeit der Immunreaktion nachweisen, nicht bestätigt werden. Die Forscher um Graham hatten für den avirulenten NMII-Stamm eine höhere pro-inflammatorische Immunantwort detektiert als für den virulenten Phase I-Stamm nach Infektion von humanen Alveolarmakrophagen. Hierbei ist zu bemerken, dass es sich bei Makrophagen um professionelle Immunzellen handelt, die eine Vielzahl an Rezeptoren zur Bindung und Aufnahme von Pathogenen exprimieren. Eine Infektion stimuliert Makrophagen zur Sekretion von verschiedensten Zytokinen und Chemokinen (Beutler und Rietschel 2003). Epithelzellen hingegen sind keine professionellen Immunzellen und verfügen über ein anderes Repertoire an Zytokinen (Hedges *et al.* 1995). Zudem konnte auch gezeigt werden, dass Epithelzellen im Vergleich zu Makrophagen z. B. eine geringere Stimulierbarkeit gegenüber LPS aufwiesen (Svanborg *et al.* 1999). Da es sich um zwei unterschiedliche Zelltypen handelte, kann eine verschiedenartige Reaktion auf die Infektion nicht ausgeschlossen werden.

Eine ausbleibenden Immunreaktion des Wirtes ist jedoch für intrazelluläre Pathogene, wie z. B. Coxiellen, nicht untypisch. Dies konnte auch von Ren *et al.* (2003) in einer Makrophagen-Zelllinie (THP-1) nachgewiesen werden. Hierbei wurde die Coxielleninfektion von THP-1-Zellen mit einer *Chlamydia trachomatis*-Infektion auf mRNA-Ebene verglichen. Im Gegensatz zu den Chlamydien führte die Infektion

mit Coxiellen zu keiner pro-inflammatorischen Zytokinexpression. Rasmussen *et al.* (1997) stellten aber auch bei *Chlamydia spp.* fest, dass die Adhäsion und Invasion allein noch keine Immunreaktion in den untersuchten Zellen erbringen muss. Die Forscher gehen davon aus, dass erst die Kommunikation der Zellen im Verband untereinander zur starken Entzündungsreaktion aufgrund der Infektion führt. Auch bei humanen Kolonepithelzellen gibt es Hinweise, dass die Aktivierung von Zytokinen von einem speziellen Gefüge an verschiedenen Signalen abhängt (Jung *et al.* 1995). Erkenntnisse aus dem Bereich der Pilzforschung könnten auch Hinweise für die unveränderte Zytokinexpression der Coxiellen geben. Die Forschung an *Candida albicans*, einem weitverbreiteten Hautpilz, verdeutlichte, dass die Aktivierung von infizierten Epithelzellen durch zwei Phasen der Signalweg-Aktivierung reguliert werden. Moyes *et al.* (2015) stellten dar, dass „pattern recognition“-Rezeptoren den Pilz auf der Oberfläche der Zellen zwar erkennen, jedoch ohne Zellschaden auch keine Aktivierung der Wirtszelle erfolgt. Erst ein zweiter Stimulus führt dazu, dass die Aktivierung des Immunsystems ausgelöst wird, z. B. durch Hyphenbildung, die eine Schädigung der Zelle verursacht. Die Unversehrtheit der infizierten Epithelzellen während der Coxielleninfektion könnte einen eventuell notwendigen zweiten Stimulus des Immunsystems verhindern und damit bleibt die Immunreaktion im Vergleich zu uninfizierten Zellen unverändert.

Bekannt ist jedoch auch, dass Coxiellen mittels ihrer Effektorsekretion in die Wirtszellen neben dem Stoffwechsel auch die Immunreaktion manipulieren können (Mege *et al.* 1997; Carey *et al.* 2011). Zum Beispiel ist eine Herunterregulierung der Bildung von TNF- α vorteilhaft für das Überleben von intrazellulären Pathogenen. Dieses Phänomen konnte bei Studien an *Mycobacterium tuberculosis* beobachtet werden. Das Lipoarabinomannan von *M. tuberculosis* steuerte die verminderte Produktion des pro-inflammatorischen Zytokins (Chatterjee *et al.* 1992). Anhand der durchgeführten Proteomuntersuchungen (Abschnitt 4.2) konnte im Proteom der bovinen Epithelzellen der sog. Interleukin-1-Rezeptor (IL-1R) Antagonist detektiert werden. Dieser war während der Infektion mit NMI oder auch NMII leicht hochreguliert. Es ist bekannt, dass dieses Molekül in der Lage ist mit der gleichen Affinität wie Interleukin-1 an den IL-1R zu binden und somit die pro-inflammatorische Wirkung von IL-1 zu verhindern (Arend *et al.* 1990; Groeger und Meyle 2015). Unklar ist, welche Strukturen der Coxiellen eine derartige Reaktion der Wirtszelle auslösen, d. h. die Expression eines Antagonisten einer

pro-inflammatorischen Immunantwort steuern.

4.2. Analyse der Pathogen-Wirt-Interaktion auf Proteomebene im *in vitro* Modell

Im Rahmen dieser Arbeit sollte die Beeinflussung des bovinen Wirtes durch die Infektion mit *C. burnetii* analysiert werden. Dazu wurde ein pathogenfreies Zelllysats mit infiziertem Wirtszelllysats verglichen. Die Infektionszeit betrug 14 Tage, um eine ausreichende Infektionsrate und damit ausgeglichene Infektion der Wirtszellen zu erreichen. Wie schon in den vorangegangenen Invasionsstudien gezeigt werden konnte, eignete sich dafür die bovine Euterepithelzelllinie sehr gut. Diese nahm das Pathogen gut auf und stellte zudem innerhalb der Zellen scheinbar optimale Bedingungen für die Vermehrung des Erregers bereit. Nach 14 Tagen konnte eine stabile Infektion mit beiden Coxiellenstämmen durch Bildung sehr großer, gut gefüllter Coxiellen-enhaltende Vakuolen erkannt werden. Die Infektionsrate betrug bei beiden Stämmen über 50 %, sodass Regulierungen der Proteine durch eventuelle Beeinflussung der Coxiellen auf den Wirt in Proteomanalysen nachweisbar waren.

Intrazelluläre Pathogene müssen mit dem Wirt interagieren und die wirtseigenen Proteine nutzen, um in diesem zu überleben. In dieser Arbeit konnten für beide Coxiellenstämmen ca. 1 % (LC-MS-Analyse) bis ca. 5 % (2D-DIGE) differenziell regulierte Wirtspoteine nachgewiesen werden, die ihre Funktion z. B. in Genexpression, Zellsignalwegen, Proteinprozessierungsprozessen und dem Zellstoffwechsel hatten. Die Beeinflussung während der Infektion ist im Vergleich zu anderen intrazellulären Erregern ähnlich. So konnte Wu *et al.* (2014) anhand einer Proteomanalyse von infizierten THP-1-Zellen mit *Brucella abortus* A19 während der Infektion bis 96 h um die 3 % differenziell regulierte Proteine identifizieren. Die Proteine waren der Zytoskelettorganisation, der Stressantwort und dem Energiemetabolismus zuzuordnen. Bei einer Transkriptomanalyse von THP-1 Zellen, die mit *Chlamydia trachomatis* und *C. burnetii* infiziert waren, betrug der Anteil an regulierten Genen von *C. burnetii* nur um die 2 %, der von *C. trachomatis* um die 3 % (Ren *et al.* 2003). Betrachtet man andere fakultativ intrazelluläre Gram-negative Bakterien, wie z. B. *Neisseria meningitidis*, dann konnte anhand einer Transkriptomanalyse festgestellt werden, dass hier eine Beeinflussung der Wirtszellgene während einer

Infektion von 7 % bis 12 % (abhängig vom Stamm und Zeitraum der Infektion) besteht (Schubert-Unkmeir *et al.* 2007). Diese ist fast 10 x so hoch wie bei der untersuchten Coxielleninfektion (bezogen auf die Ergebnisse der LC-MS-Analyse). Die mit Neisserien-infizierten humanen Endothelzellen wiesen ebenfalls keine Zellschädigungen auf, welche erhöhte Veränderungen im Wirtszelltranskriptom hervorgerufen haben könnten. Jedoch sind die Bereiche der Einflussnahme ähnlich. Sie betreffen u. a. auch die Transkription-Translationsmachinerie, Proteinmodifikationen und den Energiestoffwechsel. Diese Ergebnisse könnten darauf hindeuten, dass Coxiellen eine vergleichsweise geringere Regulierung des Proteoms der Wirtszellen hervorrufen, um vermutlich die eigene Vermehrung innerhalb der Zellen ohne starke Beeinflussung des Wirtes zu gewährleisten. Jedoch ist auch anzunehmen, dass wenig Schädigung der Wirtszellen und die mangelnde Erkennung der Coxiellen (Bezug nehmend auf die Zytokinreaktion) Gründe für die geringe Beeinflussung der Wirtszellen sind.

4.2.1. Vergleich der verwendeten Proteomanalysen

Die vollständige Sequenzierung der Genome von *Bos taurus* und auch *C. burnetii* stellen die Grundlagen für die globalen Analysen auf Transkriptions- und Proteomebene dar (Zimin *et al.* 2009; Seshadri *et al.* 2003). Proteomik ermöglicht die Untersuchung von Proteinen in Hinblick auf ihre diversen Eigenschaften, um damit eine detaillierte Beschreibungen über Struktur, Funktionen und Einflüsse in biologischen Systemen zu erhalten (Wu *et al.* 2014).

Die verwendeten Proteomanalysen 2D-DIGE und LC-MS/MS könnten als Grundlage für die weiterführende Erforschung der Wirt-Pathogen-Interaktion dienen. Die 2D-Gelelektrophorese bietet die Möglichkeit komplexe Proteingemische in Einzelkomponenten aufzuspalten und diese zu visualisieren sowie vorhandene Modifikationen der Proteine zu erkennen (Barnouin 2004). Jedoch ergaben sich bei dieser gelbasierten Methode auch Nachteile. Zum einen wurden sehr große Proteinmengen in Abhängigkeit von der Proteinfärbung (Coomassie Brilliant Blue, etc.) benötigt, um eine möglichst große Anzahl an Proteinen identifizieren zu können. Zum anderen kommen Limitierungen in pH-Bereich, Molekulargewichtsbereich und die Hydrophobizität der Proteine hinzu, wodurch nur ein kleiner Teil des eigentlich vorhandenen Proteoms auf dem 2D-Gelbild dargestellt werden konnte. Eine bessere

Methode zur quantitativen Analyse von gering konzentrierten Proteinextrakten ist die gelfreie LC-MS/MS-Analyse. Diese Methodik kann auch zur Differenzialanalyse von unterschiedlichen Proteinextrakten durch markierende Reagenzien verwendet werden (Otto *et al.* 2014). Ein Problem stellt meist die Detektion von sehr kleinen Peptiden dar, da diese sich häufig unter der Nachweisgrenze dieser Methode befinden.

Im Rahmen dieser Arbeit konnten unter Verwendung beider benannten Methoden sowohl bovine als auch coxielläre Proteine nach Isolation aus Epithelzellen identifiziert werden. Es wurden die selben Proben für beide Analysen verwendet. Anhand der sensitiveren LC-MS/MS-Analyse konnten noch wesentlich mehr coxielläre Proteine identifiziert werden, die aufgrund der Sensitivitätsgrenze einer Coomassiefärbung des 2D-Gels nicht detektiert wurden. Dazu zählten u. a. die Bestandteile des TypIV-Sekretionsystems von *C. burnetii* (Dot/Icm Proteine), die ein Überleben der Bakterien im Wirt erst ermöglichen. Dieser Nachweis zeigt auch, dass die angewandte Proteomanalyse, insbesondere die LC-MS/MS-Analyse, sehr gut für die Untersuchung des coxiellären Proteoms anwendbar ist. Selbst sehr kleine Effektoren und Membranproteine konnten nachgewiesen werden. Eine Regulierung der coxiellären Proteine konnte nicht erfasst werden, da hierfür eine wirtsfreie Kontrolle fehlte.

Interessanterweise gab es nur wenige Proteine (z. B. CBU_1183, Glycin-reiches RNA-Bindeprotein), welches mit beiden Methoden und bei beiden Stämmen gefunden wurde. Viele der mittels 2D-DIGE gefundenen Proteine wurden auch mit Hilfe der LC-MS/MS-Analyse identifiziert, jedoch nicht mit signifikanter Hoch- oder Herunterregulierung¹. Für die Durchführung der LC-MS/MS-Analyse wurden die Proben nochmals aufgereinigt, um eine Markierung der Proteine zu erlauben. Dies könnte zur leichten Veränderung der Proteinzusammensetzung und damit zu verschiedenen Ergebnissen der beiden Methoden geführt haben.

4.2.2. Differenziell exprimierte bovine Wirtszellproteine während einer Coxielleninfektion

Die hier angewendeten Proteomanalysen ermöglichten einen Gesamtüberblick über das Wirtsproteom während einer Coxielleninfektion *in vitro*. In der vorliegenden

¹Bezug nehmend auf die bovinen Proteine

Arbeit wurde der Infektionsprozess in einem stabil infizierten Zustand der Epithelzellen betrachtet. Die Daten zeigten bei Analyse des Gesamtproteoms eine eher geringe Beeinflussung des Wirtszellproteoms, die jedoch ein breites Spektrum von Wirtszellprozessen (Zytoskelettorganisation, Genexpression, Zellsignalwege bzw. Zellregulierungsprozesse, Stressantwort, Proteinprozessierungsprozesse, Zellstoffwechsel) ansprach. Bemerkenswert ist, dass sich das Pathogen ausschließlich im Inneren eines Phagolysosoms im Wirtszellzytosol entwickelt und trotzdem diese Wirtszelle in verschiedenen Stoffwechselbereichen beeinflusst. Die Mehrheit der infizierten Wirtszellen wiesen die zwei unterschiedlichen Entwicklungsformen (SCV, LCV) der Coxiellen auf. Zudem konnte eine Gesamtbeeinflussung der Wirtszelle durch neuadhärierende und bereits innerhalb der Zelle metabolisch aktiven Bakterien erfasst werden.

Unabhängig vom gewählten Stamm wurde während der Infektion eine Veränderung des Zytoskelettnetzwerkes nachgewiesen. Das Zytoskelett ist das dynamische Strukturgerüst im Zytosol einer eukaryontischen oder prokaryontischen Zelle. Es spielt eine große Rolle in Zellprozessen, wie der Mitose, Zytokinese, dem intrazellulären Transport und der Zellorganisation (Wickstead und Gull 2011). In den meisten Vertebratenzellen sind drei Zytoskelettfilamente vertreten: Mikrotubuli, Mikrofilamente und Intermediärfilamente. Während einer Coxielleninfektion fanden vor allem Veränderungen von Intermediärfilament-assoziierten Molekülen wie Lamin, Trichohyalin und Keratin, aber auch von β -Aktin bzw. α -Actinin sowie α -Tubulin und Myosin statt. Die 2D-DIGE Analyse der NMI-Infektion zeigte, dass Tubulin als einziges Strukturprotein herunterreguliert vorlag, was eine Instabilität in der Mikrotubulstruktur der Zelle hervorrufen könnte. Dabei wird die intrazelluläre Organellenbewegung behindert, wobei die Ursache in der zellausfüllenden parasitophoren Vakuole liegen kann. Andere Zytoskelettelemente, wie Actin oder Lamin, zeigten eine Erhöhung während der Infektion. Das Aktin-Zytoskelett wird von Mikroorganismen in verschiedener Weise moduliert und geht häufig mit einer Zellformveränderung einher. Für *C. burnetii* konnte ebenfalls gezeigt werden, dass bei der Aufnahme in THP-1-Zellen die F-Aktin Reorganisation beeinflusst wurde (Meconi *et al.* 1998). Lamin dagegen erhält die Zellkernstruktur und Funktion (Fuchs und Weber 1994). Wird Lamin abgebaut bzw. nicht ordnungsgemäß gebildet, kann dies zur Apoptose von Zellen führen (Burke 2001). Wu *et al.* (2014) konnte anhand einer Proteomstudie für *Brucella abortus* A19 nachweisen, dass das Lamin der

Wirtszellen herunterreguliert vorlag und schließt damit auf eine pro-apoptotische Wirkung des Pathogens. Dies konnte im Rahmen dieser Arbeit nicht beobachtet werden. Bei mikroskopischen Analysen wurden keinerlei apoptotische Zellmerkmale identifiziert.

Dass Coxiellen während der Infektion die Wirtszellapoptose modulieren, ist weitgehend bekannt. Dabei können Coxiellen über ihr TypIV-Sekretionssystem Effektoren in die Wirtszelle einbringen, die eine Aktivierung der Zelltodmaschinerie verhindern (Voth *et al.* 2009; Lührmann *et al.* 2010; Carey *et al.* 2011; Bisle *et al.* 2016). Mittels 2D-DIGE Analyse konnten während dieser Studie auch regulierte Wirtsproteine nachgewiesen werden, die beim Apoptoseprozess eine entscheidende Rolle spielen. Dazu zählt das hochkonservierte Calretikulin. Dies ist sowohl im ER als auch im Nukleus lokalisiert und reguliert das intrazelluläre Calciumvorkommen. Im ER dient es als Chaperon der korrekten Proteinfaltung und der MHC-Komplex Reifung als Grundlage der Antigenpräsentation (Paulsson und Wang 2003). Auch zellulärer Stress führt u. a. zur Translokation des Proteins auf die Zelloberfläche. Calretikulin bindet an den Internalisierungsrezeptor LRP² auf Phagozyten, welche dann die apoptotische Zelle umschließen und verdauen (Gardai *et al.* 2005). Während der Infektion mit NMI oder NMII lag Calretikulin in den bovinen Euterepithelzellen herunterreguliert vor. Dies könnte ein Hinweis sein, dass eine mögliche Entfernung der infizierten Zellen und anschließend die Aktivierung der angeborenen Immunität verhindert werden sollte. Jedoch wären dazu weitere Studien notwendig, die einen direkten Zusammenhang zwischen der Verringerung des Calretikulin in den bovinen Zellen und der Coxielleninfektion aufklären. Calretikulin konnte jedoch nicht als einziger möglicher Interaktionspartner im Apoptoseprozess identifiziert werden. Nach GO-Analysen konnte dem uncharakterisierten Protein „KIAA1524“ eine ähnliche Funktion wie die einer Proteinphosphatase (PP) zugeordnet werden. Die Regulation der pro-apoptotischen Signalmoleküle BAD und Bcl-2 erfolgt über Phosphorylierungsprozesse der PP2A und steuert damit den Zelltodprozess (Chiang *et al.* 2001). Außerdem wurden in den Proteomanalysen Isoformen der sog. 14-3-3 Proteine hochreguliert nachgewiesen. Diese gehören zu einer Familie hochkonservierter Säuredimere mit einem Molekulargewicht von um die 30 kDa (van Hemert *et al.* 2001). Sie sind in die verschiedensten zellulären Prozesse, wie

² „Low Density Lipoprotein Receptor-related“ Protein

z. B. der Signaltransduktion, Prozesse der Stressantwort und der Apoptose involviert. Insbesondere die Apoptoseregulatoren, die Bcl-2 Proteine, sind Substrate der 14-3-3 Proteine (Xing *et al.* 2000; van Hemert *et al.* 2001). Die Hochregulierung des bovinen 14-3-3 Proteins könnte auch Hinweise darauf geben, dass anti-apoptotische Vorgänge in den Zellen vorlagen. Das unterstützt zudem die Beobachtung, dass die Zellen in ihrer Struktur und Vitalität trotz starker Infektion durch den Erreger unbeeinflusst waren.

Neben der Blockierung der Apoptose greifen 14-3-3 Proteine auch in den Zellzyklus ein. Es konnte gezeigt werden, dass das 14-3-3 Protein an die phosphorylierte Form von CDC25 oder CDK1 binden kann und dies wiederum die nachfolgenden Prozesse zum Eintritt in die Mitose blockiert. Zudem bindet das 14-3-3 Protein an die Proteinkinase Wee1, die CDK1 inhibiert. CDC oder CDK sind Cyclin-abhängige Kinasen, die den Zellzyklus kontrollieren (van Hemert *et al.* 2001; Forrest und Gabrielli 2001). Die in der vorliegenden Arbeit nachgewiesene Hochregulierung während der Coxielleninfektion würde darauf hindeuten, dass die Teilung der Wirtszellen im Gegensatz zu uninfizierten Kontrollzellen verringert sein könnte. Eine Verringerung der Zellteilung der infizierten Zellen konnte auch während der Infektionsversuche in dieser Arbeit beobachtet werden. Während des Infektionsverlauf mit Coxiellen wurden die Zellen einmal nach sieben Tagen gesplittet. Zur Wiedereinsaat der Zellen wurde die uninfizierte Zellkontrolle ausgezählt. Die infizierten Zellkulturen wurden nur mikroskopisch betrachtet, um eine Kontamination des Raumes zu verhindern und eine möglichst schnelle Einsaat der Zellen zu gewährleisten. Dabei war auffällig, dass der Zellmonolayer der infizierten Kulturen wesentlich aufgelockerter war als jener der Zellkontrolle. Die Zellen der Kontrollflaschen lagen nach dem ersten Beprobungszeitraum schon dichter gedrängt vor, was auf eine höhere Zellzahl hindeutete. Eine erhöhte Ablösung der Zellen bei den infizierten Kontrollen konnte nicht beobachtet werden. Die wahrgenommene geringere Vermehrung der infizierten Zellen wurde zudem dadurch unterstützt, dass in den LC-MS-Analysen bei einer NMI-Infektion das CDK1 im Vergleich zur Zellkontrolle herunterreguliert vorlag. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass 14-3-3 Proteine CDK1 gebunden und damit die Zellteilung blockiert hatte (Wang *et al.* 2000; Samuel *et al.* 2001). Um genaue Aussagen darüber treffen zu können, sollte neben der Quantifizierung der Zellen in den Kontrollkulturen, zukünftig auch die der infizierten Zellen erfolgen.

C. burnetii überlebte und replizierte in Vakuolen, die sich in den bovinen Euter-

epithelzellen gebildet hatten. Dass es sich um sehr stark angesäuerte parasitophore Membraneinschlüsse handelte, konnte anhand der Lysotrackerfärbung bestätigt werden. Zudem wurden in der LC-MS/MS-Analyse für Phagolysosomen typische Markerproteine (Tetraspanin, CD63, Cathepsin D) nachgewiesen. Tetraspanin und CD63 sind typisch für späte Endosomen, die mit Lysosomen fusionieren (N. Monk und J. Partridge 2012). Cathepsin D wurde membranassoziiert an den CCV nach einer NM-Infektion detektiert (Howe *et al.* 2010). Alle Proteine lagen hochreguliert in den Coxiellen-infizierten Zellen vor. Zudem konnte für Tetraspanin, welches auch typisch für Chlamydien-enhaltende Einschlüsse ist, gezeigt werden, dass es wesentlich zur Entwicklung der Bakterien beiträgt (Beatty 2006). Die vermehrte Replikation der Coxiellen innerhalb der zellfüllenden Vakuolen, lässt ebenfalls die Vermutung zu, dass die Bildung dieses Proteins sich positiv auch auf die Coxiellenentwicklung auswirkt. Jedoch wären hier weitere Untersuchungen nötig, um einen direkten Zusammenhang abzuklären. Zum Beispiel könnte eine Vorinkubation der Wirtszellen mit Anti-Tetraspanin Antikörpern, wie bei einer Studie zu Chlamydien, durchgeführt werden (Beatty 2006). Wenn das Protein nun direkten Einfluss auf die Coxiellen-Vakuolenbildung und Entwicklung hat, würde dies Coxielleneinschlüsse reduzieren.

Neben vielen bereits für *Bos taurus* charakterisierten Proteinen wurden auch gerade beim regulierten Proteom mittels LC-MS/MS-Analyse viele uncharakterisierte Proteine identifiziert. Die meisten sind während der Infektionen mit NMI und NMII hochreguliert. Ein sehr stark bei einer NMI Infektion hochreguliertes Protein trägt die Kennzeichnung „E1B886“. Dieses Protein besitzt ein Molekulargewicht von 122 kDa und einen pI von ca. 6. Es liegt im Zytosol vor und besitzt laut Sequenzanalyse 6 verschiedene „Coiled coil“-Domänen sowie eine C2-Domäne, die es dem Protein ermöglicht auch an die Zellmembran zu assoziieren³. Zudem zeigt es Sequenzähnlichkeiten zur WWC-Proteinfamilie. Diese enthält meist Gerüstproteine, die bei Protein-Protein-Interaktionen eine Rolle spielen und wichtig für den intrazellulären Transport sowie der Etablierung der Zellpolarität sind (Wennmann *et al.* 2014). Zudem ist auch bekannt, dass Proteine der WWC-Familie die Zellteilung negativ regulieren und die Apoptose in den Zellen verstärken. Einen Hinweis auf vermehrte Apoptose der Zellen wurde während der Infektionsversuche nicht

³Uniprot Sequenzanalyse: Eintrag UniProtKB - E1B886 (E1B886_BOVIN)

beobachtet. Jedoch wird die Annahme unterstützt, dass durch die Infektion der Epithelzellen des bovinen Euters die Zellteilung minimiert wurde.

Während der NMII-Infektion ist ein uncharakterisiertes Protein sehr stark hochreguliert, welches dem humanen Glomulin (FKBP-assoziiertes Protein, FAP) ähnelt. Das Protein trägt die Accessionsnummer „E1BA27“, ist um die 67 kDa schwer und im sauren pH Bereich vertreten (pI von ca. 5). Es besitzt ebenfalls zwei „Coiled coil“-Domänen. Das Glomulin verfügt laut GO-Analysen über eine Ubiquitin-Protein Transferase-Inhibitoraktivität und ist damit an der negativen Regulierung des Ubiquitinierungsprozesses von Proteinen beteiligt. Diese Beeinflussung der Ubiquitinmaschinerie hat ebenfalls zellumfassende Auswirkungen (Liu und Walters 2010). Interessanter Weise konnte anhand der Proteomdaten aber auch gezeigt werden, dass gerade der Ubiquitylierungsprozess hochreguliert vorliegt. Ubiquitin-konjugierendes Enzyme (E2N-ähnlich) bei NMI und Proteasom UE α Type-1 bzw. Proteasom Aktivorkomplex UE bei NMII sind Proteine, die eng mit dem Ubiquitinierungsprozess in Verbindung stehen. Es wird hierbei davon ausgegangen, dass dieser Prozess auch die Grundlage für die Bereitstellung von Peptiden ist, die von den Bakterien für den Stoffwechsel benötigt werden. Für *Legionella pneumophila* konnte nachgewiesen werden, dass durch Sekretion der Effektoren AnkB oder LubX das Bakterium in der Lage ist in die Ubiquitylierungsprozesse einzugreifen. Der damit aktivierte proteasomale Abbau ist Voraussetzung für die Bereitstellung von Aminosäuren und wirkte sich positiv auf die Entwicklung von Legionellen innerhalb der Wirtszelle aus (Kubori *et al.* 2008; Price *et al.* 2014). Auch *Chlamydia trachomatis* scheint komplett von der Bereitstellung der Aminosäuren durch den Wirt für die eigene chlamydiale Proteinbiosynthese abhängig zu sein. Der Import dieser Substrate wird durch die Bildung der Aminosäuretransporter, wie SLC1, der bei Legionellen in die LCV-Membran integriert ist, gewährleistet. Derartige Transporter konnten in der 2D-DIGE wie auch LC-MS/MS-Analyse der beiden Coxiellenstämme nachgewiesen werden. Diese Erkenntnisse gerade der phylogenetisch zu Coxiellen verwandten Legionellen lassen vermuten, dass die Coxiellen in ganz ähnlicher Weise die Ubiquitinmaschinerie des Wirtes nutzen könnten. Weiterführende Studien in Hinblick auf coxielläre Effektoren, wie dem Protein „E1BA27“, die in Verbindung mit dem Ubiquitylierungsprozess stehen, könnten Aufschluss dazu geben. Zudem kann hier davon ausgegangen werden, dass ähnlich wie bei Legionellen oder Chlamydien auch bei Coxiellen eine Aufnahme von Aminosäuren

erfolgen muss. Die Strategie bestimmte Nährstoffe vornehmlich aus der Wirtszelle aufzunehmen anstatt sie selbst zu synthetisieren, ist energetisch weniger aufwendig.

Ubiquitin ist aber auch ein zentrales Molekül in der Erkennung von infizierenden Pathogenen. Es ermöglicht den Proteasom-gesteuerten Abbau von Proteinen zur Präsentation auf dem MHC I-Komplex (Collins und Brown 2010). Studien von Krummrei und Kollegen konnten zeigen, dass Proteine mit Ubiquitin-Protein Transferase-Inhibitoraktivität gerade bei T-Zellen in der Regulation der IL-2 Zytokinsynthese mitwirken sowie antiproliferative Effekte aufweisen. Sie vermuten, dass FAP-Proteine als Kontrollproteine in der Immunantwort fungieren und über eine dem Wachstum entgegenwirkende Funktion verfügen (Krummrei *et al.* 2003). Daher ergeben sich Spekulationen, dass die Funktion des uncharakterisierten Proteins „E1BA27“, z. B. eher im Bereich der negativen Regulierung der Immunantwort liegen, da in dieser Studie zumindest keine erhöhte Zytokinantwort trotz Infektion nachgewiesen werden konnte. Deutlich wird hierbei aber auch, dass sehr komplexe Zusammenhänge zwischen den einzelnen Proteinen sowie ihren beeinflussten Prozessen bestehen und jedes von ihnen nicht nur eine Wirkung auf den Gesamtzellstoffwechsel hat.

Intrazelluläre Erreger sind auch auf die Nährstoffverteilung des Wirtes angewiesen, um ihr Überleben zu sichern. Replikation und pathogeneigener Metabolismus erfordern den Zusatz von Wirtszellmolekülen (Beisel 1975, 1984). In dieser Arbeit konnte während der NMI-Infektion mittels 2D-DIGE-Analyse nachgewiesen werden, dass gerade auch Proteine des Energiestoffwechsels hochreguliert waren. Darunter zählen u. a. die Bisphosphoglyceratmutase und die Enolase. Sie verfügen über hohe katalytische Aktivität und wirken in der Glykolyse⁴. Schon Ormsbee und Peacock (1964) konnten nachweisen, dass Pyruvat eines der wichtigsten Substrate für den gesamten Stoffwechsel und vor allem zur Energiegewinnung ist. Auffällig war, dass während der NMII-Infektion nicht direkt Enzyme des Glykolyseprozesses identifiziert werden konnten, aber Hinweise auf die Nutzung des Galaktosemetabolismus bestanden. In der 2D-DIGE und LC-MS/MS-Analyse der Proben einer NMII-Infektion war die Galaktokinase hochreguliert, jedoch nicht bei NMI. Dieses Enzym ermöglicht über Zwischenschritte die Bildung eines Intermediats der Glykolyse aus Galaktose⁵. Zudem wurde mittels LC-MS/MS die coxielläre UDP-

⁴http://www.genome.jp/kegg-bin/show_pathway?map00010

⁵http://www.genome.jp/kegg-bin/show_pathway?14273932644185/bta00052.args

Glukose-4-Epimerase identifiziert, die bei *Saccharomyces fragilis* als Regulator im Galaktosemetabolismus gilt (Hay und Bhaduri 1975). Ebenfalls wurde das Enzym Carbamoylphosphat-Synthase bei NMI und NMII nachgewiesen. Es ist bekannt, dass Coxiellen häufig auch die Glukose über einen Carbamoylphosphat-abhängigen Mechanismus phosphorylieren, um diese über die Glykolyse abbauen zu können (Paretsky *et al.* 1962). In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass der Wirtszellmetabolismus in Hinblick auf den Energiestoffwechsel erhöht ist. Daraus lässt sich schließen, dass zum einen der Stoffwechsel der Wirtszellen durch die Infektion hochreguliert vorlag, um die infizierten Zellen ausreichend zu versorgen. Aber gleichzeitig nutzt vermutlich *C. burnetii* während der Infektion die Substrate/Zwischenprodukte des Wirtsenergiestoffwechsels für den eigenen Metabolismus. Es deutet daraufhin, dass Glukose auch für die Bakterien lebenswichtig ist, jedoch zur Umsetzung alternative Wege der Verstoffwechselung genutzt wurden.

Des Weiteren konnten stammunabhängig hochregulierte Proteine detektiert werden, die in den Wirtszelllipidstoffwechsel involviert sind. Insbesondere der Cholesterollowerstand spielt für die Entwicklung der Coxiellenvakuole eine große Rolle (van Schaik *et al.* 2013). Während der Infektion konnte ein intrazellulärer Cholesteroltransporter (Epididymal Sekretionsprotein E1), der u. a. in Milchdrüsen exprimiert wird, und eine lipidabbauende Phospholipase detektiert werden⁶. Cholesteroll ist besonders wichtig für die Bildung und Stabilisation der Membran, die z. B. die Coxiellen-enthaltende Vakuole umgibt (Howe und Heinzen 2006). Jedoch konnte auch gezeigt werden, dass vor allem in den frühen Stadien einer Coxielleninfektion (bis Tag 6) die Expression an wichtigen cholesterollbildenden Enzymen in infizierten Zellen in Gegensatz zu nicht-infizierten Zellen stark ansteigt. Da hier in der Proteomanalyse ein späterer Zeitraum betrachtet wurde, waren nur vereinzelt Hochregulationen der Proteine des Lipidmetabolismus nachweisbar.

Ein ähnliches Bild zeigte die Betrachtung des Eisenmetabolismus. Eisen hatte in der durchgeführten Proteomstudie im Pathogeneseprozess eine eher geringe Rolle. *C. burnetii* exprimiert zwar nachweislich eisenenthaltende Proteine wie, z. B. Peroxiredoxins (CBU_0963) oder die Superoxiddismutase (CBU_1708), jedoch ist der Bedarf an Eisen hierbei nicht sehr hoch (Leon-Sicaire *et al.* 2015). Bis dato ist noch nicht bekannt, ob Coxiellen spezielle Siderophore bilden, wie sie bereits

⁶<http://www.uniprot.org/uniprot/P79345>

bei Legionellen entdeckt wurden (Cianciotto 2015).

4.2.3. Coxielläre Proteine - exprimiert in bovinen Euterepithelzellen

Neben einem Überblick über die Reaktion des Wirtes bzw. Beeinflussung der Wirtszellen durch die Infektion, konnte auch ein Einblick in das Proteom von *C. burnetii* innerhalb von Wirtszellen gewonnen werden. Es wurden typische Strukturproteine der Bakterienzellen detektiert, aber auch metabolische und Effektor-Proteine.

Die zwei verwendeten Stämme von *C. burnetii* unterscheiden sich grundlegend durch die Phasenvariation der LPS-Zelloberflächenstruktur (Hackstadt 1986). Eine genetische Deletion beeinflusst vor allem die LPS-Biosynthesewege und damit Teile des Metabolismus. Nach Untersuchung der identifizierten Coxiellenproteine in Hinblick auf die Bildung der LPS-Strukturen Virenose und Dihydrohydroxystreptose, konnte festgestellt werden, dass nur im Fall NMI die Methyltransferase (CBU_0691) und die Methyltransferase der FkbM Familie (CBU_0683, in dieser Arbeit als uncharakterisiertes Protein notiert) vorhanden waren (Skultety *et al.* 2005). Diese beiden Proteine sind essentiell für die Bildung der Phase I typischen Zellwand-Strukturen, die den virulenten Phase I-Stamm vom avirulenten Phase II-Stamm abgrenzen. Dieser Nachweis wurde zusätzlich als indirekte Kontrolle gesehen, dass in der Studie die beiden verschiedenen Phasetypen von NM vorlagen.

Im Vergleich beider Methoden und Stämme untereinander, wurde ein Coxiellenprotein in allen Proben nachgewiesen. Es handelt sich um das Glycine-reiche RNA-Bindeprotein (CBU_1183). Ribonukleinsäurebindeproteine (RBPs) regulieren direkt oder indirekt in den Zellen ablaufende Prozesse und zeichnen sich durch ein konserviertes RNA-Erkennungsmotiv aus (z. B. ein Glycin-reiches Motiv, Burd und Dreyfuss (1994)). Glycin-reiche RNA-Bindeproteinen konnten vor allem aus verschiedensten Pflanzenarten isoliert werden, da diese dort aufgrund von externen Stimuli, wie Wasserstress oder Kälte, exprimiert wurden (Kim *et al.* 2008). Bisherige Proteomanalysen von Coxiellen haben ebenfalls dieses Protein nachweisen können, jedoch ist die Funktion noch unbekannt (Papadioti *et al.* 2012). Das Protein könnte bei Coxiellen auch als eine Art „Stresssensor“ angesehen werden, dessen Expression wichtig ist, um sich an die Wirtsumgebung anzupassen.

Die 2D-DIGE Methodik diente vor allem dem Nachweis von verstärkt exprimier-

ten coxiellären Proteinen. Darunter konnten für *C. burnetii*-spezifische Proteine identifiziert werden. Proteine, wie z. B. CBU_1910 (Com1), wurden während der Infektion bei beiden Stämme nachgewiesen. Com1 ist ein Protein der äußeren Zellmembran. Es hat ein Molekulargewicht von 27 kDa und eine hohe Seroreaktivität (Hendrix *et al.* 1990). Neben GroEL oder auch DnaK ist es ein potenzieller Marker für Q-Fieber bei der Untersuchung von Patientenseren (Xiong *et al.* 2012). Über GroEL (HSP60) ist zudem bekannt, dass es bei Chlamydien die intrazelluläre Entwicklung sichert und während einer chlamydialen Infektion an der Induzierung der Immunantwort beteiligt ist (Braukmann *et al.* 2012). Eine Protein-Sequenzähnlichkeit zwischen chlamydialen und coxiellären GroEL besteht nur zu 60 %⁷, jedoch ist nicht auszuschließen, dass das Coxiellenprotein eine ähnliche Wirkung besitzt.

Auch Proteine der bakteriellen Zellwandsynthese konnten mittels LC-MS/MS-Analyse identifiziert werden. Dabei ist vor allem die multimodulare Trans-Peptidase-Transglykosylase PBP 1A interessant. Es ist ein Transmembranprotein, welches die Verlinkung des Peptidoglycans (PG) der Zellwand katalysiert. Transkriptionsstudien von Sandoz *et al.* (2016) zeigten, dass vor allem die SCVs der Coxiellen diese Zellwand-modulierenden Gene hochregulieren und damit eine Vernetzung des Peptidoglycans katalysieren. Die Remodulierung der PG-Schicht könnte die Resistenz gegenüber Umwelteinflüssen erhöhen. Zudem verfügt die Transpeptidase über die Eigenschaft Penicillin zu binden und könnte damit zur β -Lactam Antibiotikaresistenz beitragen (Chambers 1999). Dies unterstützt den Sachverhalt, dass Coxiellen gegen Penicillin resistent sind (Yeaman *et al.* 1987). Wichtig für die Zellwand der Bakterien ist jedoch auch, dass diese durch das saure Milieu innerhalb des Wirtszellkompartiments während einer Infektion nicht zerstört wird. In dieser Arbeit konnte, jedoch nur bei NMI, die Polysacchariddeacetylase detektiert werden. Für dieses Protein wurde gezeigt, dass es die physikalischen Eigenschaften der Zelloberfläche von *Bacillus cereus* kontrolliert und damit eine Resistenz gegen den Abbau durch Lysozym aufbaut. Das Enzym katalysiert die Hydrolyse der N-Acetylgruppe von N-Acetylglukosamin (Araki *et al.* 1971; Skultety *et al.* 2011). Dies könnte auch für *C. burnetii* für das Überleben innerhalb der parasitophoren Vakuole von Bedeutung sein (Sandoz *et al.* 2016). Warum dieses Protein nur bei

⁷Analyse mittels NCBI-Datenbank

NMI in dieser Studie nachgewiesen wurde, war höchstwahrscheinlich ein methodisches Problem. Skultety *et al.* (2011) detektierten dieses Protein auch für NMII in ihrer Studie, somit konnte ausgeschlossen werden, dass es sich um ein nur für NMI spezifisches Protein handelt.

Um die Replikation des Erregers in der CCV zu ermöglichen, benötigten Coxiellen das TypIV-Sekretionssystem (T4SS, Dot/Icm-Proteine). Darüber werden verschiedene bakterielle Effektorproteine in die Wirtszelle eingebracht (Weber *et al.* 2013; Nagai und Kubori 2011). In dieser Arbeit konnten u. a. Strukturproteine des T4SS, wie DotG [IcmE], DotH[IcmK] und DotA [IcmX] nachgewiesen werden. Das Sekretionssystem wird nur bei metabolisch aktiven Coxiellen exprimiert und bestätigt zudem die ausgeprägte Aktivität (vermehrte Replikation) der Bakterien in den parasitophoren Vakuolen während der Infektion der Epithelzellen. Das Sekretionssystem der Coxiellen ist essenziell für die bakterielle Pathogenese. Zudem konnten Effektorproteine des T4SS, wie z. B. ein OmpA-ähnliches Protein, identifiziert werden, die Wirtszellprozesse beeinflussen. OmpA ist das erste identifizierte Coxielleninvasin, das eine Aufnahme in nicht-phagozytierende Zellen und die Replikation innerhalb der Wirtszellen ermöglicht (Martinez *et al.* 2014). Ein weiteres Effektorprotein ist das bereits erwähnte „Ankyrin-Repeat“-Domänen-aufweisende Protein. Den sog. Ank-Proteinen konnte eine anti-apoptotische Wirkung zugeschrieben werden (Lührmann *et al.* 2010; Eckart *et al.* 2014).

Nach GO-Analysen wurden bei beiden Stämmen Proteine identifiziert, die vor allem die Genexpression betreffen. Viele der Proteine haben Einfluss in die Translationsmaschinerie und DNA-Reparaturmechanismen. Dazu zählen Chaperone und insbesondere ribosomale Proteine (NusA (CBU_1433), DnaK (CBU_1290), GroES (CBU_1790)). Bei NMII konnten zusätzliche metabolisch aktive Proteine detektiert werden (Fruktose-bisphosphat Aldolase (CBU_1778), Threonyl-tRNA Synthetase (CBU_1326), Aconitathydratase (CBU_1720)), die sich vor allem durch hohe katalytische Aktivität auszeichnen. Dass derartige Proteine detektiert wurden, unterstützt zusätzlich die Annahme, dass die Coxiellen in den Epithelzellen eine hohe metabolische Aktivität aufwiesen und die Voraussetzungen für ein starkes Replizieren innerhalb der Vakuole schufen.

Das intrazelluläre Bakterium ist insbesondere auf die Aufnahme exogen vorkommender Aminosäuren des Wirtes angewiesen. Anhand der Genomanalyse von NMI konnte gezeigt werden, dass *C. burnetii* 18 verschiedene Transporter im Genom

codiert, die eine Aufnahme von Aminosäuren und Peptiden ermöglichen. Zudem ist der TCA-Zyklus zur Synthese von Intermediaten der Aminosäuresynthese nicht aktiviert (Seshadri *et al.* 2003). In dieser Arbeit konnten sog. MFS-Transporter identifiziert werden, welche die Aufnahme überlebenswichtiger Substanzen ermöglichen. Diese transportieren verschiedenste Substrate, wie z. B. Ionen, Nukleoside, Aminosäuren, Peptide oder auch Lipide über die Membran (Yan 2015). Mittels LC-MS/MS-Analyse wurden zusätzlich ABC-Transporter identifiziert. „ATP-binding cassette“-Transporter nutzen die im ATP gespeicherte Energie zum Transport von Molekülen durch eine Membran (Beis 2015). Vor allem LPS, welches innerhalb der Bakterienzellen gebildet wurde, wird hierüber an die äußere Membran gebracht (Simpson *et al.* 2015). Der Nachweis könnte darauf hindeuten, dass nicht nur eine Transportmöglichkeit von Molekülen in die Bakterienzelle, sondern auch der Export von Substanzen in die Wirtszelle möglich ist. Das wäre neben dem T4SS eine weitere Möglichkeit, Effektoren in die Wirtszellen einzubringen.

Zusätzlich wurden Proteine identifiziert, die die Bakterienform und Zellteilung regulieren (MreB (CBU_1471), FtsZ (CBU_0141), MurF (CBU_0124), ScvA (CBU_1267.1)). MreB ist ein bakterielles Aktin-Homolog, welches essenziell für die Bildung der Stäbchenform und Mureinsynthese der Zellen (Papadioti *et al.* 2012) ist. Auch MurB ist ein wichtiges Enzym in der Zellwandsynthese. Es katalysiert den finalen Schritt von UDP-N-Acetylmuramoylpentapeptid, einem Vorläufermolekül von Murein. Die Zellteilung wird vorrangig durch einen Proteinkomplex gesteuert, der aus 12 Proteinen besteht, die der *fts* Familie angehören. Das hier identifizierte FtsZ ist wichtig für die Bildung des Z-Ringes an der zukünftigen Zellteilungsstelle innerhalb der Zelle (Beare *et al.* 2009). Diese Daten unterstützen die PCR-basierte hohe Replikationsrate der Coxiellen in den Euterzellen und zeigen, dass während der Infektion Proteine exprimiert werden, welche Voraussetzung für die Bildung neuer Bakterienzellen sind.

Die Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) dient der Wirtszelle als angeborener Abwehrmechanismus zur Zerstörung von bakteriellen Strukturen innerhalb der Phagolysosomen. Für *C. burnetii* ist bekannt, dass die Abwehr der reaktiven Substanzen hauptsächlich über den enzymatischen Abbau von toxischen Sauerstoffradikalen (mittels Katalase, Superoxiddismutase (SOD) und saurer Phosphatase) und DNA-Reparaturmechanismen erfolgt (Akporiaye und Baca 1983; Kuley *et al.* 2015). In dieser Arbeit wurden Proteine mit antioxidativen Eigen-

schaften detektiert, wie z. B. Peroxiredoxin (CBU_0963), Thioredoxinperoxidase (CBU_1706), SOD (CBU_1708)). Das für Coxiellen typische ROS-abbauende Protein Katalase (*KatE*) konnte mit den hier durchgeführten Proteomanalysen nicht nachgewiesen werden. Frühere Studien haben gezeigt, dass der Stamm NM ein stark verkürztes Katalasegen aufweist. Die Funktion der Katalase wird wahrscheinlich durch Bildung des Peroxiredoxins und gerade *in vitro* durch Expression von einer zusätzlichen Peroxidase übernommen (zusammengefasst in Kuley *et al.* (2015)).

Bei Betrachtung der chemischen Eigenschaften der identifizierten Proteine fiel auf, dass die isoelektrischen Punkte (pI) der coxiellären Proteine (stammunabhängig) kaum im neutralen pH-Bereich nachgewiesen wurden (weniger als 10 %). Der höchste theoretische pI (basischer Bereich) bei NMI war 12,13 und bei NMII 12,59 ; der niedrigste pI (saurer Bereich) war bei 4,17 (NMI) bzw. 4,04 (NMII). Anhand der LC-MS-Analyse konnten mehr als 50 % Proteine mit basischem pI identifiziert werden, und ebenfalls um die 40 % saure Proteine. Ein ähnliches Ergebnis konnte schon bei Proteomanalysen von Papadioti *et al.* (2012) ermittelt werden. Auch hier wurde festgestellt, dass die Mehrzahl der Proteine einen pI im sauren oder basischen Bereich aufweisen. Die Genomanalyse⁸ ergab ähnliche Befunde. Dies ist eine Anpassung an den Lebensraum innerhalb der Wirtszelle, d. h. einer Adaption an das saure Zellkompartiment (Seshadri *et al.* 2003). Es konnte gezeigt werden, dass intrazellulär replizierenden Organismen ein basisches Proteom besitzen (Kiraga *et al.* 2007). Es ist anzunehmen, dass die basischen Proteine helfen, die erhöhte Menge an Protonen zu titrieren und damit das Überleben im sauren Milieu zu sichern (Seshadri und Samuel 2001). Auch Skultety *et al.* (2011) diskutierte, ob nicht der $\text{pH} \geq 9$ vorteilhaft für ein Überleben in den Zellkompartimenten mit stark sauren pH wäre, denn auch die Proteine mit alkalischen pI sind vorwiegend im Zellwandbereich der Bakterien zu finden. Xia und Palidwor (2005) konnten nachweisen, dass ein erhöhter Anteil an positiv-geladenen Aminosäuren in Proteinen der inneren und äußeren Membran der Bakterienwand den aktiven Transport von Protonen durch die Membran von *Helicobacter pylori* begrenzen. Dies zeigte eine Adaption des Erregers an den ihn umgebenden sauren Lebensraum, wie es auch bei *C. burnetii* notwendig ist.

⁸Analyse mittels „Bio::Tools::pICalculator“, durchgeführt von Thomas Wolf, HKI Jena

Tendenziell konnte ebenfalls eine verstärkte Expression von basischen Proteinen in der durchgeführten LC-MS-Analyse nachgewiesen werden. Ein Vergleich der pI der experimentell detektierten Proteine mit den anhand des Genoms berechneten zeigte jedoch, dass die Proteomstudie ein signifikant neutraleres Proteom ($pI = 7,6$) nachwies als im Genom codiert ist⁹. Die Ursache der Abweichung könnte auf experimenteller Ebene zu finden sein. Zur Vorbereitung der Proteinproben für die LC-MS-Messung mussten diese verstärkt aufgereinigt werden. Dies könnte zum Verlust einiger Proteine geführt haben. Anhand der 2D-DIGE konnten auch pI Verteilungen der Proteine von pI 10 bis 4 mit Ausnahme des neutralen Bereiches ermittelt werden, jedoch war der Anteil an Proteinen mit saurem pI höher als derer mit basischen. Die 2D-Methodik weist anscheinend Probleme im Nachweis von basischen Proteinen auf. Schon Samoilis *et al.* (2007) erhielten ein ähnliches Bild bei deren Proteomanalyse von Gesamtzelllysaten der Coxiellen. Das Problem der Detektion von basischen Peptiden wurde auch von Skultety *et al.* (2011) aufgegriffen. Hier wurde zur Analyse der Coxielleproteine ein 1D-Gelelektrophoreseverfahren verwendet. Die Wissenschaftler um Skultety gingen davon aus, dass eine 2D-Auftrennung der Proteine schlechter bei basischen Proteinen funktioniert. Trotz allem ist die hier vorgelegte 2D-DIGE-Analyse für einen breiten Überblick über den sauren Bereich des im Wirt exprimierten Proteoms von Coxiellen geeignet. Zudem deuten die großen Unterschiede in der pI-Verteilung auch in dieser Methode auf eine sehr gute Auftrennung während der isoelektrischen Fokussierung hin.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass sich die beiden Coxiellenstämme trotz differierender Virulenzeigenschaften kaum in der Beeinflussung des bovinen Wirtes während der Infektion unterschieden. Beide beeinflussten vergleichbare Prozesse, wie z. B. Zellproliferation und Zelltod, Zytoskelettfunktion oder auch Energiemetabolismus. Die Betrachtung der exprimierten coxiellären Proteinen hingegen zeigte Unterschiede. Ungeachtet vieler gemeinsamer Proteine (450 Proteine mittels LC-MS/MS-Analyse) konnten mehr NMII-spezifische Proteine identifiziert werden. Darunter sind u. a. Enzyme der Cofaktorbiosynthese (z. B. Ubiquinonbiosynthese O-Methyltransferase, Riboflavinbiosyntheseprotein RibD, Dephospho-CoA Kinase) oder des Purin- und Pyrimidinmetabolismus (Phosphoribosylglycinamidformyltransferase). Purine oder Pyrimidine sind Grundlage der Nukleotide, die

⁹Statistik: „Welch Two Sample t-test“

zum einen Energiespeicher als auch „second messenger“ innerhalb der Zellen sind. Nukleotiderivate sind zudem die Grundlage für die Bildung von Kofaktoren (Carter *et al.* 2008). Derartige Proteine konnten bei NMI unter den experimentellen Voraussetzungen nicht nachgewiesen werden. Die vermehrte Detektion solcher Proteine bei NMII lässt die Vermutung zu, dass dieser während der Infektion metabolisch aktiver war als der virulente Phase I-Stamm.

4.2.4. Ausblick

Die Proteomanalyse mittels 2D-DIGE und LC-MS/MS zur Untersuchung der Infektion von bovinen Euterepithelzellen durch Coxiellen erbrachte einen umfassenden Überblick über das beeinflusste Proteom des Wirtes während der Infektion in einem stabilen Infektionszustand. Es konnten mit Hilfe der beiden Methoden coxielläre Proteine identifiziert werden, die während einer Infektion von Zellen im Bakterium exprimiert wurden. Die Ergebnisse der 2D- und LC-MS/MS-Analyse können als Grundlage für zukünftige Untersuchungen zur Beeinflussung des Wirtes durch den Erreger genutzt werden. Um eine umfassendere Proteomkarte auf 2D-Ebene der Wirtszellreaktion auf den virulenten als auch avirulenten Stamm von *C. burnetii* Nine Mile zu erhalten, sollte eine detaillierte Auftrennung der Proteine erfolgen. Dazu könnte der pI-Bereich, welcher jetzt in den Studien im Bereich von pH 3 bis 10 betrachtet wurde, in kleinere Abschnitte aufgetrennt werden, um eine maximale Abdeckung des Proteoms zu erreichen. Zusätzlich würde dadurch auch eine noch bessere Detektion von basischen coxiellären Proteinen möglich sein, die in der vorliegenden Arbeit nur sehr gut in der LC-MS/MS-Analyse nachweisbar waren. Notwendig ist zudem eine umfassende Validierung der Proteomdaten, insbesondere in Hinblick auf die Zytokinese und Apoptose der Wirtszellen, da dort anhand der Proteomdaten eine erhöhte Beeinflussung nachgewiesen wurde. Die Proteomanalysen dieser Arbeit haben auch gezeigt, dass viele noch für *Bos taurus* uncharakterisierte Proteine durch die Infektion mit NMI oder NMII beeinflusst wurden. Durch Sequenzanalysen der Peptid- als auch der dazu gehörigen Genstrukturen konnte bei einigen Proteinen auf mögliche Funktionen geschlossen werden. Diese könnten durch mögliche „knock out“- bzw. „knock down“-Studien des jeweiligen Gens validiert werden.

Zusätzlich wäre eine Quantifizierung des im Wirt exprimierten Coxiellenproteoms

von Interesse. Im Moment konnte nur ermittelt werden, welche Proteine der beiden Bakterienstämme im Wirt vorliegen. Eine Beeinflussung während der Infektion, ließ sich aus dieser Art Studie nicht erkennen. Zudem stellt sich die grundlegende Frage, ob und welchen Einfluss der Wirt auf die Coxiellenstämme besitzt. Daher sollte die Studie um die Untersuchung des Proteoms der Coxiellen nach Anzucht im zellfreien, axenischen Medium erweitert werden, um eine Regulierung des Erregerproteoms während der Infektion analysieren zu können. Kuley *et al.* (2015) konnten anhand einer Kultivierungsstudie von *C. burnetii* *in vitro* oder *in vivo* in murinen Milzen zeigen, dass die Genexpression sehr stark von der Kultivierungsmethode abhängt. So werden bei zellfreier Kultivierung die grundlegenden zellulären Prozesse aktiviert und sich an das bereitgestellte Medium angepasst. In *in vitro*-Kulturen ähnelt die Genexpression eher den *in vivo*-Verhältnissen. Desweiteren wäre ein Vergleich des Proteoms der beiden Coxiellenstämme mittels DIGE-Analysen sowie unterstützend mit der gewählten LC-MS/MS-Analyse interessant.

Literaturverzeichnis

Agerholm 2013

AGERHOLM, Jørgen S.: *Coxiella burnetii* associated reproductive disorders in domestic animals-a critical review. In: *Acta Veterinaria Scandinavica* 55 (2013), Februar, Nr. 1, 13. <http://dx.doi.org/10.1186/1751-0147-55-13>. – DOI 10.1186/1751-0147-55-13. – ISSN 1751-0147

Aitken et al. 1987

AITKEN, Dr I. D. ; BÖGEL, Dr K. ; CRACEA, Prof Dr E. ; EDLINGER, E. ; HOUWERS, Dr D. ; KRAUSS, Prof Dr H. ; RÁDY, Dr M. ; REHÁČEK, Dr J. ; SCHIEFER, Prof Dr H. G. ; KAZÁN, Dr J. ; SCHMEER, Dr N. ; TARASEVICH, Prof Dr I. V. ; TRINGALI, Prof Dr G.: Q fever in Europe: Current aspects of aetiology, epidemiology, human infection, diagnosis and therapy. In: *Infection* 15 (1987), September, Nr. 5, 323–327. <http://dx.doi.org/10.1007/BF01647731>. – DOI 10.1007/BF01647731. – ISSN 0300-8126, 1439-0973

Akporiaye und Baca 1983

AKPORIAYE, E T. ; BACA, O G.: Superoxide anion production and superoxide dismutase and catalase activities in *Coxiella burnetii*. In: *Journal of Bacteriology* 154 (1983), April, Nr. 1, 520–523. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC217490/>. – ISSN 0021-9193

Alberts et al. 2002

ALBERTS, Bruce ; JOHNSON, Alexander ; LEWIS, Julian ; RAFF, Martin ; ROBERTS, Keith ; WALTER, Peter: The Adaptive Immune System. (2002). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21070/>

Alexander und Rietschel 2001

ALEXANDER, Christian ; RIETSCHER, Ernst T.: Invited review: Bacterial lipopolysaccharides and innate immunity. In: *Journal of Endotoxin Research* 7 (2001), Januar, Nr. 3, 167–202. <http://dx.doi.org/10.1177/09680519010070030101>. – DOI 10.1177/09680519010070030101. – ISSN 1753-4259, 1753-4267

Alonso und García-del Portillo 2004

ALONSO, Ana ; PORTILLO, Francisco García-del: Hijacking of eukaryotic functions by intracellular bacterial pathogens. In: *International Microbiology: The Official Journal of the Spanish Society for Microbiology* 7 (2004), September, Nr. 3, S. 181–191. – ISSN 1139-6709

Andoh et al. 2007

ANDOH, Masako ; ZHANG, Guoquan ; RUSSELL-LODRIGUE, Kasi E. ; SHIVE, Heather R. ; WEEKS, Brad R. ; SAMUEL, James E.: T Cells Are Essential for Bacterial Clearance, and Gamma Interferon, Tumor Necrosis Factor Alpha, and B Cells Are Crucial for Disease Development in *Coxiella burnetii* Infection in Mice. In: *Infection and Immunity* 75 (2007), Januar, Nr. 7, 3245–3255.

<http://dx.doi.org/10.1128/IAI.01767-06>. – DOI 10.1128/IAI.01767-06. – ISSN 0019-9567, 1098-5522

Araki et al. 1971

ARAKI, Yoshio ; FUKUOKA, Satoko ; OBA, Shozo ; ITO, Eiji: Enzymatic deacetylation of N-acetylglucosamine residues in peptidoglycan from *Bacillus cereus* cell walls. In: *Biochemical and Biophysical Research Communications* 45 (1971), November, Nr. 3, 751–758. [http://dx.doi.org/10.1016/0006-291X\(71\)90481-5](http://dx.doi.org/10.1016/0006-291X(71)90481-5). – DOI 10.1016/0006-291X(71)90481-5. – ISSN 0006-291X

Arend et al. 1990

AREND, W P. ; WELGUS, H G. ; THOMPSON, R C. ; EISENBERG, S P.: Biological properties of recombinant human monocyte-derived interleukin 1 receptor antagonist. In: *Journal of Clinical Investigation* 85 (1990), Mai, Nr. 5, 1694–1697. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC296623/>. – ISSN 0021-9738

Arens 1983

ARENS, M.: [Continuous multiplication of *Coxiella burnetii* through persisting infection in buffalo-green monkey (BGM) cell cultures]. In: *Zentralblatt Für Veterinärmedizin. Reihe B. Journal of Veterinary Medicine. Series B* 30 (1983), März, Nr. 2, S. 109–116. – ISSN 0514-7166

Arricau-Bouvery und Rodolakis 2005

ARRICAU-BOUVERY, Nathalie ; RODOLAKIS, Annie: Is Q Fever an emerging or re-emerging zoonosis? In: *Veterinary Research* 36 (2005), Mai, Nr. 3, 327–349. <http://dx.doi.org/10.1051/vetres:2005010>. – DOI 10.1051/vetres:2005010. – ISSN 0928-4249, 1297-9716

Ashida et al. 2011

ASHIDA, Hiroshi ; MIMURO, Hitomi ; OGAWA, Michinaga ; KOBAYASHI, Taira ; SANADA, Takahito ; KIM, Minsoo ; SASAKAWA, Chihito: Cell death and infection: A double-edged sword for host and pathogen survival. In: *The Journal of Cell Biology* 195 (2011), Dezember, Nr. 6, 931–942. <http://dx.doi.org/10.1083/jcb.201108081>. – DOI 10.1083/jcb.201108081. – ISSN 0021-9525

Baldin et al. 2015

BALDIN, Clara ; VALIANTE, Vito ; KRÜGER, Thomas ; SCHAFFERER, Lukas ; HAAS, Hubertus ; KNIEMEYER, Olaf ; BRAKHAGE, Axel A.: Comparative proteomics of a tor inducible *Aspergillus fumigatus* mutant reveals involvement of the Tor kinase in iron regulation. In: *PROTEOMICS* 15 (2015), Juli, Nr. 13, 2230–2243. <http://dx.doi.org/10.1002/pmic.201400584>. – DOI 10.1002/pmic.201400584. – ISSN 1615-9861

Barnouin 2004

BARNOUIN, Karin: Two-Dimensional Gel Electrophoresis for Analysis of Protein Complexes. Version: Januar 2004. <http://dx.doi.org/10.1385/1-59259-762-9>

3A479. In: FU, Haian (Hrsg.): *Protein-Protein Interactions*. Humana Press, Januar 2004 (Methods in Molecular Biology 261). – ISBN 978-1-58829-120-2, 479–497. – DOI: 10.1385/1-59259-762-9:479

Beare et al. 2011

BEARE, Paul A. ; GILK, Stacey D. ; LARSON, Charles L. ; HILL, Joshua ; STEAD, Christopher M. ; OMSLAND, Anders ; COCKRELL, Diane C. ; HOWE, Dale ; VOTH, Daniel E. ; HEINZEN, Robert A.: Dot/Icm Type IVB Secretion System Requirements for *Coxiella burnetii* Growth in Human Macrophages. In: *mBio* 2 (2011), Januar, Nr. 4, e00175–11. <http://dx.doi.org/10.1128/mBio.00175-11>. – DOI 10.1128/mBio.00175-11. – ISSN , 2150–7511

Beare et al. 2009

BEARE, Paul A. ; HOWE, Dale ; COCKRELL, Diane C. ; OMSLAND, Anders ; HANSEN, Bryan ; HEINZEN, Robert A.: Characterization of a *Coxiella burnetii* ftsZ Mutant Generated by Himar1 Transposon Mutagenesis. In: *Journal of Bacteriology* 191 (2009), Januar, Nr. 5, 1369–1381. <http://dx.doi.org/10.1128/JB.01580-08>. – DOI 10.1128/JB.01580-08. – ISSN 0021-9193, 1098–5530

Beatty 2006

BEATTY, Wandy L.: Trafficking from CD63-positive late endocytic multivesicular bodies is essential for intracellular development of *Chlamydia trachomatis*. In: *Journal of Cell Science* 119 (2006), Januar, Nr. 2, 350–359. <http://dx.doi.org/10.1242/jcs.02733>. – DOI 10.1242/jcs.02733. – ISSN 0021-9533, 1477–9137

Beis 2015

BEIS, Konstantinos: Structural basis for the mechanism of ABC transporters. In: *Biochemical Society Transactions* 43 (2015), Oktober, Nr. 5, 889–893. <http://dx.doi.org/10.1042/BST20150047>. – DOI 10.1042/BST20150047. – ISSN 0300-5127, 1470–8752

Beisel 1975

BEISEL, W. R.: Metabolic Response to Infection. In: *Annual Review of Medicine* 26 (1975), Nr. 1, 9–20. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.me.26.020175.000301>. – DOI 10.1146/annurev.me.26.020175.000301

Beisel 1984

BEISEL, W. R.: Metabolic effects of infection. In: *Progress in Food & Nutrition Science* 8 (1984), Nr. 1-2, S. 43–75. – ISSN 0306-0632

Ben Amara et al. 2010

BEN AMARA, Amira ; GHIGO, Eric ; LE PRIOL, Yannick ; LÉPOLARD, Catherine ; SALCEDO, Suzana P. ; LEMICHEZ, Emmanuel ; BRETTELLE, Florence ; CAPO, Christian ; MEGE, Jean-Louis: *Coxiella burnetii*, the Agent of Q Fever, Replicates within Trophoblasts and Induces a Unique Transcriptional Response. In: *PLoS ONE* 5 (2010), Dezember, Nr. 12, e15315. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0015315>. – DOI 10.1371/journal.pone.0015315

Benson et al. 1963

BENSON, W. W. ; BROCK, Darrell W. ; MATHER, John: Serologic analysis of a penitentiary group using raw milk from a Q fever infected herd. In: *Public Health Reports* 78 (1963), August, Nr. 8, 707–710. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1915294/>. – ISSN 0094–6214

Berri et al. 2001

BERRI, M. ; SOURIAU, A. ; CROSBY, M. ; CROCHET, D. ; LECHOPIER, P. ; RODOLAKIS, A.: Relationships between the shedding of *Coxiella burnetii*, clinical signs and serological responses of 34 sheep. In: *The Veterinary Record* 148 (2001), April, Nr. 16, S. 502–505. – ISSN 0042–4900

Beutler und Rietschel 2003

BEUTLER, Bruce ; RIETSCHER, Ernst T.: Innate immune sensing and its roots: the story of endotoxin. In: *Nature Reviews Immunology* 3 (2003), Februar, Nr. 2, 169–176. <http://dx.doi.org/10.1038/nri1004>. – DOI 10.1038/nri1004. – ISSN 1474–1733

Bhavsar et al. 2007

BHAVSAR, Amit P. ; GUTTMAN, Julian A. ; FINLAY, B. B.: Manipulation of host-cell pathways by bacterial pathogens. In: *Nature* 449 (2007), Oktober, Nr. 7164, S. 827–834. <http://dx.doi.org/10.1038/nature06247>. – DOI 10.1038/nature06247. – ISSN 1476–4687

Bisle et al. 2016

BISLE, Stephanie ; KLINGENBECK, Leonie ; BORGES, Vítor ; SOBOTTA, Katharina ; SCHULZE-LUEHRMANN, Jan ; MENGE, Christian ; HEYDEL, Carsten ; GOMES, João P. ; LÜHRMANN, Anja: The Inhibition of the Apoptosis Pathway by the *Coxiella burnetii* Effector Protein CaeA requires the EK Repetition Motif, but is Independent of Survivin. In: *Virulence* 0 (2016), Januar, Nr. ja, 00–00. <http://dx.doi.org/10.1080/21505594.2016.1139280>. – DOI 10.1080/21505594.2016.1139280. – ISSN 2150–5594

Boucherit et al. 2012

BOUCHERIT, Nicolas ; BARRY, Abdoulaye O. ; MOTTOLA, Giovanna ; TROUPLIN, Virginie ; CAPO, Christian ; MEGE, Jean-Louis ; GHIGO, Eric: Effects of *Coxiella burnetii* on MAPKinases phosphorylation. In: *FEMS Immunology & Medical Microbiology* 64 (2012), Februar, Nr. 1, 101–103. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1574-695X.2011.00852.x>. – DOI 10.1111/j.1574–695X.2011.00852.x. – ISSN 0928–8244, 1574–695X

Braukmann et al. 2012

BRAUKMANN, Maria ; SACHSE, Konrad ; JACOBSEN, Ilse D. ; WESTERMANN, Martin ; MENGE, Christian ; SALUZ, Hans-Peter ; BERNDT, Angela: Distinct Intensity of Host-Pathogen Interactions in *Chlamydia psittaci*- and *Chlamydia abortus*-Infected

Chicken Embryos. In: *Infection and Immunity* 80 (2012), September, Nr. 9, 2976–2988. <http://dx.doi.org/10.1128/IAI.00437-12>. – DOI 10.1128/IAI.00437-12. – ISSN 0019-9567

Bridger et al. 2007

BRIDGER, P.S. ; MENGE, C. ; LEISER, R. ; TINNEBERG, H.-R. ; PFARRER, C.D.: Bovine Caruncular Epithelial Cell Line (BCEC-1) Isolated from the Placenta Forms a Functional Epithelial Barrier in a Polarised Cell Culture Model. In: *Placenta* 28 (2007), November, Nr. 11–12, 1110–1117. <http://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2007.07.002>. – DOI 10.1016/j.placenta.2007.07.002. – ISSN 0143-4004

Brumell und Grinstein 2004

BRUMELL, John H. ; GRINSTEIN, Sergio: *Salmonella* redirects phagosomal maturation. In: *Current Opinion in Microbiology* 7 (2004), Februar, Nr. 1, 78–84. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mib.2003.12.005>. – DOI 10.1016/j.mib.2003.12.005. – ISSN 1369-5274

Burd und Dreyfuss 1994

BURD, C. G. ; DREYFUSS, G.: Conserved structures and diversity of functions of RNA-binding proteins. In: *Science (New York, N.Y.)* 265 (1994), Juli, Nr. 5172, S. 615–621. – ISSN 0036-8075

Burke 2001

BURKE, Brian: Lamins and Apoptosis. In: *The Journal of Cell Biology* 153 (2001), April, Nr. 3, f5–f7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2190563/>. – ISSN 0021-9525

Capo et al. 1999

CAPO, Christian ; LINDBERG, Frederik P. ; MECONI, Sonia ; ZAFFRAN, Yona ; TARDEI, Gratiela ; BROWN, Eric J. ; RAOULT, Didier ; MEGE, Jean-Louis: Subversion of Monocyte Functions by *Coxiella burnetii*: Impairment of the Cross-Talk Between v3 Integrin and CR3. In: *The Journal of Immunology* 163 (1999), Januar, Nr. 11, 6078–6085. <http://www.jimmunol.org/content/163/11/6078>. – ISSN 0022-1767, 1550-6606

Carcopino et al. 2007

CARCOPINO, Xavier ; RAOULT, Didier ; BRETTELLE, Florence ; BOUBLI, Léon ; STEIN, Andreas: Managing Q Fever during Pregnancy: The Benefits of Long-Term Cotrimoxazole Therapy. In: *Clinical Infectious Diseases* 45 (2007), Januar, Nr. 5, 548–555. <http://dx.doi.org/10.1086/520661>. – DOI 10.1086/520661. – ISSN 1058-4838, 1537-6591

Carey et al. 2011

CAREY, Kimberly L. ; NEWTON, Hayley J. ; LÜHRMANN, Anja ; ROY, Craig R.: The *Coxiella burnetii* Dot/Icm System Delivers a Unique Repertoire of Type IV Effectors into Host Cells and Is Required for Intracellular Replication. In: *PLoS*

Pathog 7 (2011), Mai, Nr. 5, e1002056. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.ppat.1002056>. – DOI 10.1371/journal.ppat.1002056

Carter et al. 2008

CARTER, Nicola S. ; YATES, Phillip ; ARENDT, Cassandra S. ; BOITZ, Jan M. ; ULLMAN, Buddy: Purine and Pyrimidine Metabolism in Leishmania. Version: 2008. http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-0-387-77570-8_12. In: MAJUMDER, Hemanta K. (Hrsg.): *Drug Targets in Kinetoplastid Parasites*. Springer New York, 2008 (Advances In Experimental Medicine And Biology 625). – ISBN 978-0-387-77569-2 978-0-387-77570-8, 141–154. – DOI: 10.1007/978-0-387-77570-8_12

Castranova et al. 1988

CASTRANOVA, V. ; RABOVSKY, J. ; TUCKER, J. H. ; MILES, P. R.: The alveolar type II epithelial cell: A multifunctional pneumocyte. In: *Toxicology and Applied Pharmacology* 93 (1988), Mai, Nr. 3, 472–483. [http://dx.doi.org/10.1016/0041-008X\(88\)90051-8](http://dx.doi.org/10.1016/0041-008X(88)90051-8). – DOI 10.1016/0041-008X(88)90051-8. – ISSN 0041-008X

Chambers 1999

CHAMBERS, Henry F.: Penicillin-Binding Protein-Mediated Resistance in Pneumococci and Staphylococci. In: *Journal of Infectious Diseases* 179 (1999), Januar, Nr. Supplement 2, S353–S359. <http://dx.doi.org/10.1086/513854>. – DOI 10.1086/513854. – ISSN 0022-1899, 1537–6613

Charles A. Janeway und Medzhitov 2002

CHARLES A. JANEWAY, Jr. ; MEDZHITOV, and R.: Innate Immune Recognition. In: *Annual Review of Immunology* 20 (2002), Nr. 1, 197–216. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.immunol.20.083001.084359>. – DOI 10.1146/annurev.immunol.20.083001.084359

Chatterjee et al. 1992

CHATTERJEE, D ; ROBERTS, A D. ; LOWELL, K ; BRENNAN, P J. ; ORME, I M.: Structural basis of capacity of lipoarabinomannan to induce secretion of tumor necrosis factor. In: *Infection and Immunity* 60 (1992), März, Nr. 3, 1249–1253. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC257623/>. – ISSN 0019-9567

Cheng et al. 1999

CHENG, Aiyang ; ROSS, Karen E. ; KALDIS, Philipp ; SOLOMON, Mark J.: Dephosphorylation of cyclin-dependent kinases by type 2C protein phosphatases. In: *Genes & Development* 13 (1999), November, Nr. 22, 2946–2957. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC317162/>. – ISSN 0890-9369

Chiang et al. 2001

CHIANG, Chi-Wu ; HARRIS, Gregory ; ELLIG, Cindy ; MASTERS, Shane C. ; SUBRAMANIAN, Romesh ; SHENOLIKAR, Shirish ; WADZINSKI, Brian E. ; YANG, Elizabeth: Protein phosphatase 2A activates the proapoptotic function of BAD in interleukin-

3-dependent lymphoid cells by a mechanism requiring 14-3-3 dissociation. In: *Blood* 97 (2001), März, Nr. 5, 1289–1297. <http://dx.doi.org/10.1182/blood.V97.5.1289>. – DOI 10.1182/blood.V97.5.1289. – ISSN 0006–4971, 1528–0020

Cianciotto 2015

CIANCIOTTO, Nicholas P.: An update on iron acquisition by *Legionella pneumophila*: new pathways for siderophore uptake and ferric iron reduction. In: *Future microbiology* 10 (2015), Mai, 841–851. <http://dx.doi.org/10.2217/fmb.15.21>. – DOI 10.2217/fmb.15.21. – ISSN 1746–0913

Coleman et al. 2007

COLEMAN, Sherry A. ; FISCHER, Elizabeth R. ; COCKRELL, Diane C. ; VOTH, Daniel E. ; HOWE, Dale ; MEAD, David J. ; SAMUEL, James E. ; HEINZEN, Robert A.: Proteome and Antigen Profiling of *Coxiella burnetii* Developmental Forms. In: *Infection and Immunity* 75 (2007), Januar, Nr. 1, 290–298. <http://dx.doi.org/10.1128/IAI.00883-06>. – DOI 10.1128/IAI.00883-06. – ISSN 0019–9567, 1098–5522

Coleman et al. 2004

COLEMAN, Sherry A. ; FISCHER, Elizabeth R. ; HOWE, Dale ; MEAD, David J. ; HEINZEN, Robert A.: Temporal Analysis of *Coxiella burnetii* Morphological Differentiation. In: *Journal of Bacteriology* 186 (2004), November, Nr. 21, 7344–7352. <http://dx.doi.org/10.1128/JB.186.21.7344-7352.2004>. – DOI 10.1128/JB.186.21.7344–7352.2004. – ISSN 0021–9193

Collins und Brown 2010

COLLINS, Cathleen A. ; BROWN, Eric J.: Cytosol as battleground: ubiquitin as a weapon for both host and pathogen. In: *Trends in Cell Biology* 20 (2010), April, Nr. 4, 205–213. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tcb.2010.01.002>. – DOI 10.1016/j.tcb.2010.01.002. – ISSN 0962–8924

Dellacasagrande et al. 2000

DELLACASAGRANDE, Jérôme ; GHIGO, Eric ; MACHERGUI-EL, Sarah ; HAMMAMI ; TOMAN, Rudolf ; RAOULT, Didier ; CAPO, Christian ; MEGE, Jean-Louis: v3 Integrin and Bacterial Lipopolysaccharide Are Involved in *Coxiella burnetii*-Stimulated Production of Tumor Necrosis Factor by Human Monocytes. In: *Infection and Immunity* 68 (2000), Januar, Nr. 10, 5673–5678. <http://dx.doi.org/10.1128/IAI.68.10.5673-5678.2000>. – DOI 10.1128/IAI.68.10.5673–5678.2000. – ISSN 0019–9567, 1098–5522

Denison et al. 2007

DENISON, Amy M. ; MASSUNG, Robert F. ; THOMPSON, Herbert A.: Analysis of the O-antigen biosynthesis regions of phase II Isolates of *Coxiella burnetii*. In: *FEMS Microbiology Letters* 267 (2007), Februar, Nr. 1, 102–107. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1574-6968.2006.00544.x>. – DOI 10.1111/j.1574–6968.2006.00544.x. – ISSN 0378–1097, 1574–6968

Diacovich und Gorvel 2010

DIACOVICH, Lautaro ; GORVEL, Jean-Pierre: Bacterial manipulation of innate immunity to promote infection. In: *Nature Reviews Microbiology* 8 (2010), Februar, Nr. 2, 117–128. <http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro2295>. – DOI 10.1038/nrmicro2295. – ISSN 1740–1526

Eckart et al. 2014

ECKART, Rita A. ; BISLE, Stephanie ; SCHULZE-LUEHRMANN, Jan ; WITTMANN, Irene ; JANTSCH, Jonathan ; SCHMID, Benedikt ; BERENS, Christian ; LÜHRMANN, Anja: Antiapoptotic Activity of *Coxiella burnetii* Effector Protein AnkG Is Controlled by p32-Dependent Trafficking. In: *Infection and Immunity* 82 (2014), Juli, Nr. 7, 2763–2771. <http://dx.doi.org/10.1128/IAI.01204-13>. – DOI 10.1128/IAI.01204-13. – ISSN 0019–9567

Eisele und Anderson 2011

EISELE, Nicholas A. ; ANDERSON, Deborah M.: Host Defense and the Airway Epithelium: Frontline Responses That Protect against Bacterial Invasion and Pneumonia. In: *Journal of Pathogens* 2011 (2011). <http://dx.doi.org/10.4061/2011/249802>. – DOI 10.4061/2011/249802. – ISSN 2090–3057

Elliott und Ravichandran 2010

ELLIOTT, Michael R. ; RAVICHANDRAN, Kodi S.: Clearance of apoptotic cells: implications in health and disease. In: *The Journal of Cell Biology* 189 (2010), Juni, Nr. 7, 1059–1070. <http://dx.doi.org/10.1083/jcb.201004096>. – DOI 10.1083/jcb.201004096. – ISSN 0021–9525

Ellis und Delbrück 1939

ELLIS, Emory L. ; DELBRÜCK, Max: THE GROWTH OF BACTERIOPHAGE. In: *The Journal of General Physiology* 22 (1939), Januar, Nr. 3, 365–384. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2141994/>. – ISSN 0022–1295

Elsa et al. 2015

ELSA, Jourdain ; DURON, Olivier ; SÉVERINE, Barry ; GONZÁLEZ-ACUÑA, Daniel ; SIDI-BOUMEDINE, Karim: Molecular methods routinely used to detect *Coxiella burnetii* in ticks cross-react with Coxiella-like bacteria. In: *Infection Ecology & Epidemiology* 5 (2015), November. <http://dx.doi.org/10.3402/iee.v5.29230>. – DOI 10.3402/iee.v5.29230. – ISSN 2000–8686

Enright et al. 1957

ENRIGHT, John B. ; SADLER, Walter W. ; THOMAS, Robert C.: Pasteurization of Milk Containing the Organism of Q Fever. In: *American Journal of Public Health and the Nations Health* 47 (1957), Juni, Nr. 6, 695–700. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1551060/>. – ISSN 0002–9572

Ernst et al. 1999

ERNST, Robert K. ; GUINA, Tina ; MILLER, Samuel I.: How Intracellular Bacteria

Survive: Surface Modifications That Promote Resistance to Host Innate Immune Responses. In: *Journal of Infectious Diseases* 179 (1999), Januar, Nr. Supplement 2, S326–S330. <http://dx.doi.org/10.1086/513850>. – DOI 10.1086/513850. – ISSN 0022–1899, 1537–6613

Flannagan et al. 2012

FLANNAGAN, Ronald S. ; JAUMOUILLÉ, Valentin ; GRINSTEIN, Sergio: The Cell Biology of Phagocytosis. In: *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease* 7 (2012), Nr. 1, 61–98. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-pathol-011811-132445>. – DOI 10.1146/annurev-pathol-011811-132445

Forrest und Gabrielli 2001

FORREST, A. ; GABRIELLI, B.: Cdc25B activity is regulated by 14-3-3. In: *Oncogene* 20 (2001), Juli, Nr. 32, S. 4393–4401. – ISSN 0950–9232

Fuchs und Weber 1994

FUCHS, E. ; WEBER, and K.: Intermediate Filaments: Structure, Dynamics, Function and Disease. In: *Annual Review of Biochemistry* 63 (1994), Nr. 1, 345–382. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.bi.63.070194.002021>. – DOI 10.1146/annurev.bi.63.070194.002021

Fukata und Arditi 2013

FUKATA, Masayuki ; ARDITI, Moshe: The Role of Pattern Recognition Receptors in Intestinal Inflammation. In: *Mucosal immunology* 6 (2013), Mai, Nr. 3, 451–463. <http://dx.doi.org/10.1038/mi.2013.13>. – DOI 10.1038/mi.2013.13. – ISSN 1933–0219

Gale et al. 2015

GALE, P. ; KELLY, L. ; MEARNES, R. ; DUGGAN, J. ; SNARY, E.L.: Q fever through consumption of unpasteurised milk and milk products – a risk profile and exposure assessment. In: *Journal of Applied Microbiology* 118 (2015), Mai, Nr. 5, 1083–1095. <http://dx.doi.org/10.1111/jam.12778>. – DOI 10.1111/jam.12778. – ISSN 1365–2672

Gardai et al. 2005

GARDAI, Shyra J. ; MCPHILLIPS, Kathleen A. ; FRASCH, S. C. ; JANSSEN, William J. ; STAREFELDT, Anna ; MURPHY-ULLRICH, Joanne E. ; BRATTON, Donna L. ; OLDENBORG, Per-Arne ; MICHALAK, Marek ; HENSON, Peter M.: Cell-Surface Calreticulin Initiates Clearance of Viable or Apoptotic Cells through trans-Activation of LRP on the Phagocyte. In: *Cell* 123 (2005), Oktober, Nr. 2, 321–334. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2005.08.032>. – DOI 10.1016/j.cell.2005.08.032. – ISSN 0092–8674

Ghigo et al. 2009

GHIGO, Eric ; PRETAT, Lionel ; DESNUES, Benoît ; CAPO, Christian ; RAOULT, Didier ; MEGE, Jean-Louis: Intracellular Life of *Coxiella burnetii* in Macrophages.

In: *Annals of the New York Academy of Sciences* 1166 (2009), Mai, Nr. 1, 55–66. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04515.x>. – DOI 10.1111/j.1749-6632.2009.04515.x. – ISSN 1749–6632

Giménez 1965

GIMÉNEZ, Domingo F.: Gram Staining of *Coxiella burnetii*. In: *Journal of Bacteriology* 90 (1965), September, Nr. 3, 834–835. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC315740/>. – ISSN 0021–9193

Goellner et al. 2006

GOELLNER, Stefanie ; SCHUBERT, Evelyn ; LIEBLER-TENORIO, Elisabeth ; HOTZEL, Helmut ; SALUZ, Hans P. ; SACHSE, Konrad: Transcriptional Response Patterns of *Chlamydomonas psittaci* in Different In Vitro Models of Persistent Infection. In: *Infection and Immunity* 74 (2006), Januar, Nr. 8, 4801–4808. <http://dx.doi.org/10.1128/IAI.01487-05>. – DOI 10.1128/IAI.01487-05. – ISSN 0019–9567, 1098–5522

Graham et al. 2013

GRAHAM, Joseph G. ; MACDONALD, Laura J. ; HUSSAIN, S. K. ; SHARMA, Uma M. ; KURTEN, Richard C. ; VOTH, Daniel E.: Virulent *Coxiella burnetii* Pathotypes Productively Infect Primary Human Alveolar Macrophages. In: *Cellular microbiology* 15 (2013), Juni, Nr. 6, 1012–1025. <http://dx.doi.org/10.1111/cmi.12096>. – DOI 10.1111/cmi.12096. – ISSN 1462–5814

Groeger und Meyle 2015

GROEGER, Sabine E. ; MEYLE, Joerg: Epithelial barrier and oral bacterial infection. In: *Periodontology 2000* 69 (2015), Oktober, Nr. 1, 46–67. <http://dx.doi.org/10.1111/prd.12094>. – DOI 10.1111/prd.12094. – ISSN 1600–0757

Guatteo et al. 2007

GUATEO, Raphaël ; BEAUDEAU, François ; JOLY, Alain ; SEEGER, Henri: *Coxiella burnetii* shedding by dairy cows. In: *Veterinary Research* 38 (2007), Nr. 6, S. 12. <http://dx.doi.org/10.1051/vetres:2007038>. – DOI 10.1051/vetres:2007038

Hackstadt 1986

HACKSTADT, T: Antigenic variation in the phase I lipopolysaccharide of *Coxiella burnetii* isolates. In: *Infection and Immunity* 52 (1986), April, Nr. 1, 337–340. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC262242/>. – ISSN 0019–9567

Hambruch et al. 2010

HAMBRUCH, N. ; HAEGER, J. D. ; DILLY, M. ; PFARRER, C.: EGF stimulates proliferation in the bovine placental trophoblast cell line F3 via Ras and MAPK. In: *Placenta* 31 (2010), Januar, Nr. 1, 67–74. <http://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2009.10.011>. – DOI 10.1016/j.placenta.2009.10.011. – ISSN 0143–4004

Hay und Bhaduri 1975

HAY, M. ; BHADURI, A.: UDPGlucose 4-epimerase from *Saccharomyces fragilis*.

Allosteric kinetics with UDP-glucose as substrate. In: *Journal of Biological Chemistry* 250 (1975), Oktober, Nr. 11, 4373–4375. <http://www.jbc.org/content/250/11/4373>. – ISSN 0021–9258, 1083–351X

Hedges et al. 1995

HEDGES, Spencer R. ; AGACE, William W. ; SVANBORG, Catharina: Epithelial cytokine responses and mucosal cytokine networks. In: *Trends in Microbiology* 3 (1995), Juli, Nr. 7, 266–270. [http://dx.doi.org/10.1016/S0966-842X\(00\)88941-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0966-842X(00)88941-6). – DOI 10.1016/S0966-842X(00)88941-6. – ISSN 0966–842X

Heinzen et al. 1999

HEINZEN, Robert A. ; HACKSTADT, Ted ; SAMUEL, James E.: Developmental biology of *Coxiella burnetii*. In: *Trends in Microbiology* 7 (1999), April, Nr. 4, 149–154. [http://dx.doi.org/10.1016/S0966-842X\(99\)01475-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0966-842X(99)01475-4). – DOI 10.1016/S0966-842X(99)01475-4. – ISSN 0966–842X

van Hemert et al. 2001

HEMERT, Martijn J. ; STEENSMA, H. Y. ; HEUSDEN, G. Paul H.: 14-3-3 proteins: key regulators of cell division, signalling and apoptosis. In: *BioEssays* 23 (2001), Oktober, Nr. 10, 936–946. <http://dx.doi.org/10.1002/bies.1134>. – DOI 10.1002/bies.1134. – ISSN 1521–1878

Hendrix et al. 1990

HENDRIX, L. R. ; SAMUEL, J. E. ; MALLAVIA, L. P.: Identification and Cloning of a 27-kDa *Coxiella burnetii* Immunoreactive Protein. In: *Annals of the New York Academy of Sciences* 590 (1990), Juni, Nr. 1, 534–540. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.1990.tb42263.x>. – DOI 10.1111/j.1749-6632.1990.tb42263.x. – ISSN 1749–6632

Honstettre et al. 2004

HONSTETTRE, Amélie ; GHIGO, Eric ; MOYNAULT, Alix ; CAPO, Christian ; TOMAN, Rudolf ; AKIRA, Shizuo ; TAKEUCHI, Osamu ; LEPIDI, Hubert ; RAOULT, Didier ; MEGE, Jean-Louis: Lipopolysaccharide from *Coxiella burnetii* Is Involved in Bacterial Phagocytosis, Filamentous Actin Reorganization, and Inflammatory Responses through Toll-Like Receptor 4. In: *The Journal of Immunology* 172 (2004), März, Nr. 6, 3695–3703. <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.172.6.3695>. – DOI 10.4049/jimmunol.172.6.3695. – ISSN 0022–1767, 1550–6606

Hotchkiss et al. 2009

HOTCHKISS, Richard S. ; STRASSER, Andreas ; MCDUNN, Jonathan E. ; SWANSON, Paul E.: Cell Death in Disease: Mechanisms and Emerging Therapeutic Concepts. In: *The New England journal of medicine* 361 (2009), Oktober, Nr. 16, 1570–1583. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra0901217>. – DOI 10.1056/NEJMra0901217. – ISSN 0028–4793

Howe und Heinzen 2006

HOWE, Dale ; HEINZEN, Robert A.: *Coxiella burnetii* inhabits a cholesterol-rich

vacuole and influences cellular cholesterol metabolism. In: *Cellular Microbiology* 8 (2006), Nr. 3, 496–507. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1462-5822.2005.00641.x>. – DOI 10.1111/j.1462-5822.2005.00641.x. – ISSN 1462-5822

Howe et al. 2010

HOWE, Dale ; SHANNON, Jeffrey G. ; WINFREE, Seth ; DORWARD, David W. ; HEINZEN, Robert A.: *Coxiella burnetii* Phase I and II Variants Replicate with Similar Kinetics in Degradative Phagolysosome-Like Compartments of Human Macrophages. In: *Infection and Immunity* 78 (2010), August, Nr. 8, 3465–3474. <http://dx.doi.org/10.1128/IAI.00406-10>. – DOI 10.1128/IAI.00406-10. – ISSN 0019-9567

Jensen et al. 2007

JENSEN, Tim K. ; MONTGOMERY, Donald L. ; JAEGER, Paula T. ; LINDHARDT, Tina ; AGERHOLM, J S. ; BILLE-HANSEN, Vivi ; BOYE, Mette: Application of fluorescent in situ hybridisation for demonstration of *Coxiella burnetii* in placentas from ruminant abortions. In: *APMIS* 115 (2007), Nr. 4, 347–353. http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0463.2007.apm_591.x. – DOI 10.1111/j.1600-0463.2007.apm_591.x. – ISSN 1600-0463

Jung et al. 1995

JUNG, H C. ; ECKMANN, L ; YANG, S K. ; PANJA, A ; FIERER, J ; MORZYCKA-WROBLEWSKA, E ; KAGNOFF, M F.: A distinct array of proinflammatory cytokines is expressed in human colon epithelial cells in response to bacterial invasion. In: *Journal of Clinical Investigation* 95 (1995), Januar, Nr. 1, 55–65. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC295369/>. – ISSN 0021-9738

Kelley et al. 1983

KELLEY, Lucky K. ; SMITH, Carl H. ; KING, Barry F.: Isolation and partial characterization of the basal cell membrane of human placental trophoblast. In: *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes* 734 (1983), September, Nr. 1, 91–98. [http://dx.doi.org/10.1016/0005-2736\(83\)90079-2](http://dx.doi.org/10.1016/0005-2736(83)90079-2). – DOI 10.1016/0005-2736(83)90079-2. – ISSN 0005-2736

Khavkin und Tabibzadeh 1988

KHAVKIN, T ; TABIBZADEH, S S.: Histologic, immunofluorescence, and electron microscopic study of infectious process in mouse lung after intranasal challenge with *Coxiella burnetii*. In: *Infection and Immunity* 56 (1988), Juli, Nr. 7, 1792–1799. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC259479/>. – ISSN 0019-9567

Kim et al. 2008

KIM, Jin S. ; JUNG, Hyun J. ; LEE, Hwa J. ; KIM, Kyung A. ; GOH, Chang-Hyo ; WOO, Youngmin ; OH, Seung H. ; HAN, Yeon S. ; KANG, Hunseung: Glycine-rich RNA-binding protein7 affects abiotic stress responses by regulating stomata opening and closing in *Arabidopsis thaliana*. In: *The Plant Journal* 55 (2008), August, Nr. 3, 455–466. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-313X.2008.03518.x>. – DOI 10.1111/j.1365-313X.2008.03518.x. – ISSN 1365-313X

Kiraga et al. 2007

KIRAGA, Joanna ; MACKIEWICZ, Pawel ; MACKIEWICZ, Dorota ; KOWALCZUK, Maria ; BIECEK, Przemysław ; POLAK, Natalia ; SMOLARCZYK, Kamila ; DUDEK, Mirosław R. ; CEBRAT, Stanisław: The relationships between the isoelectric point and: length of proteins, taxonomy and ecology of organisms. In: *BMC Genomics* 8 (2007), 163. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2164-8-163>. – DOI 10.1186/1471-2164-8-163. – ISSN 1471-2164

Klee et al. 2006

KLEE, Silke R. ; TYCZKA, Judith ; ELLERBROK, Heinz ; FRANZ, Tatjana ; LINKE, Sonja ; BALJER, Georg ; APPEL, Bernd: Highly sensitive real-time PCR for specific detection and quantification of *Coxiella burnetii*. In: *BMC Microbiology* 6 (2006), Januar, 2. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2180-6-2>. – DOI 10.1186/1471-2180-6-2. – ISSN 1471-2180

Kniemeyer et al. 2005

KNIEMEYER, Olaf ; LESSING, Franziska ; SCHEIBNER, Olaf ; HERTWECK, Christian ; BRAKHAGE, Axel A.: Optimisation of a 2-D gel electrophoresis protocol for the human-pathogenic fungus *Aspergillus fumigatus*. In: *Current Genetics* 49 (2005), Dezember, Nr. 3, 178–189. <http://dx.doi.org/10.1007/s00294-005-0047-9>. – DOI 10.1007/s00294-005-0047-9. – ISSN 0172-8083, 1432-0983

Krummrei et al. 2003

KRUMMREI, Ulrike ; BAULIEU, Etienne-Emile ; CHAMBRAUD, Béatrice: The FKBP-associated protein FAP48 is an antiproliferative molecule and a player in T cell activation that increases IL2 synthesis. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 100 (2003), April, Nr. 5, 2444–2449. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0438007100>. – DOI 10.1073/pnas.0438007100. – ISSN 0027-8424, 1091-6490

Kubori et al. 2008

KUBORI, Tomoko ; HYAKUTAKE, Akihiro ; NAGAI, Hiroki: *Legionella* translocates an E3 ubiquitin ligase that has multiple U-boxes with distinct functions. In: *Molecular Microbiology* 67 (2008), März, Nr. 6, 1307–1319. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2958.2008.06124.x>. – DOI 10.1111/j.1365-2958.2008.06124.x. – ISSN 1365-2958

Kuley et al. 2015

KULEY, Runa ; BOSSERS-DEVRIES, Ruth ; SMITH, Hilde E. ; SMITS, Mari A. ; ROEST, Hendrik I. J. ; BOSSERS, Alex: Major differential gene regulation in *Coxiella burnetii* between in vivo and in vitro cultivation models. In: *BMC Genomics* 16 (2015), November. <http://dx.doi.org/10.1186/s12864-015-2143-7>. – DOI 10.1186/s12864-015-2143-7. – ISSN 1471-2164

Lamkanfi und Dixit 2010

LAMKANFI, Mohamed ; DIXIT, Vishva M.: Manipulation of Host Cell Death Pathways during Microbial Infections. In: *Cell Host & Microbe* 8 (2010), Juli, Nr. 1, 44–54. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chom.2010.06.004>. – DOI 10.1016/j.chom.2010.06.004. – ISSN 1931-3243

[//dx.doi.org/10.1016/j.chom.2010.06.007](http://dx.doi.org/10.1016/j.chom.2010.06.007). – DOI 10.1016/j.chom.2010.06.007.
– ISSN 1931–3128

Leon-Sicairos *et al.* 2015

LEON-SICAİROS, Nidia ; REYES-CORTES, Ruth ; GUADR#XF3 ; LLANOS, Alma M. ; MADUE#XF1 ; MOLINA, Jes#xFA a ; s ; LEON-SICAİROS, Claudia ; CANIZALEZ-ROM#XE1 ; N, Adrian ; LEON-SICAİROS, Nidia ; REYES-CORTES, Ruth ; GUADR#XF3 ; LLANOS, Alma M. ; MADUE#XF1 ; MOLINA, Jes#xFA a ; s ; LEON-SICAİROS, Claudia ; CANIZALEZ-ROM#XE1 ; N, Adrian: Strategies of Intracellular Pathogens for Obtaining Iron from the Environment, Strategies of Intracellular Pathogens for Obtaining Iron from the Environment. In: *BioMed Research International*, *BioMed Research International* 2015, 2015 (2015), Mai, e476534. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/476534>, 10.1155/2015/476534. – DOI 10.1155/2015/476534, 10.1155/2015/476534. – ISSN 2314–6133, 2314–6133

Lührmann *et al.* 2010

LÜHRMANN, Anja ; NOGUEIRA, Catarina V. ; CAREY, Kimberly L. ; ROY, Craig R.: Inhibition of pathogen-induced apoptosis by a *Coxiella burnetii* type IV effector protein. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 107 (2010), November, Nr. 44, 18997–19001. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1004380107>. – DOI 10.1073/pnas.1004380107. – ISSN 0027–8424

Liu und Walters 2010

LIU, Fen ; WALTERS, Kylie J.: Multitasking with ubiquitin through multivalent interactions. In: *Trends in Biochemical Sciences* 35 (2010), Juni, Nr. 6, 352–360. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tibs.2010.01.002>. – DOI 10.1016/j.tibs.2010.01.002. – ISSN 0968–0004

Mahapatra *et al.* 2010

MAHAPATRA, Saugata ; AYOUBI, Patricia ; SHAW, Edward I.: Coxiella burnetii Nine Mile II proteins modulate gene expression of monocytic host cells during infection. In: *BMC Microbiology* 10 (2010), September, 244. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2180-10-244>. – DOI 10.1186/1471-2180-10-244. – ISSN 1471–2180

Mantegazza *et al.* 2013

MANTEGAZZA, Adriana R. ; MAGALHAES, Joao G. ; AMIGORENA, Sebastian ; MARKS, Michael S.: Presentation of phagocytosed antigens by MHC class I and II. In: *Traffic (Copenhagen, Denmark)* 14 (2013), Februar, Nr. 2, 135–152. <http://dx.doi.org/10.1111/tra.12026>. – DOI 10.1111/tra.12026. – ISSN 1398–9219

Martinez *et al.* 2014

MARTINEZ, Eric ; CANTET, Franck ; FAVA, Laura ; NORVILLE, Isobel ; BONAZZI, Matteo: Identification of OmpA, a *Coxiella burnetii* Protein Involved in Host Cell Invasion, by Multi-Phenotypic High-Content Screening. In: *PLoS Pathog* 10 (2014), März, Nr. 3, e1004013. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.ppat.1004013>. – DOI 10.1371/journal.ppat.1004013

Matter et al. 2005

MATTER, Karl ; AIJAZ, Saima ; TSAPARA, Anna ; BALDA, Maria S.: Mammalian tight junctions in the regulation of epithelial differentiation and proliferation. In: *Current Opinion in Cell Biology* 17 (2005), Oktober, Nr. 5, 453–458. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ceb.2005.08.003>. – DOI 10.1016/j.ceb.2005.08.003. – ISSN 0955–0674

Maurin und Raoult 1999

MAURIN, M. ; RAOULT, D.: Q Fever. In: *Clinical Microbiology Reviews* 12 (1999), Oktober, Nr. 4, 518–553. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC88923/>. – ISSN 0893–8512

McCaul und Williams 1981

MCCAUL, T F. ; WILLIAMS, J C.: Developmental cycle of *Coxiella burnetii*: structure and morphogenesis of vegetative and sporogenic differentiations. In: *Journal of Bacteriology* 147 (1981), September, Nr. 3, 1063–1076. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC216147/>. – ISSN 0021–9193

McDonough et al. 2013

MCDONOUGH, Justin A. ; NEWTON, Hayley J. ; KLUM, Scott ; SWISS, Rachel ; AGAISSE, Hervé ; ROY, Craig R.: Host pathways important for *Coxiella burnetii* infection revealed by genome-wide RNA interference screening. In: *mBio* 4 (2013), Nr. 1, S. e00606–00612. <http://dx.doi.org/10.1128/mBio.00606-12>. – DOI 10.1128/mBio.00606–12. – ISSN 2150–7511

Meconi et al. 2001

MECONI, Sonia ; CAPO, Christian ; REMACLE-BONNET, Maryse ; POMMIER, Gilbert ; RAOULT, Didier ; MEGE, Jean-Louis: Activation of Protein Tyrosine Kinases by *Coxiella burnetii*: Role in Actin Cytoskeleton Reorganization and Bacterial Phagocytosis. In: *Infection and Immunity* 69 (2001), April, Nr. 4, 2520–2526. <http://dx.doi.org/10.1128/IAI.69.4.2520-2526.2001>. – DOI 10.1128/IAI.69.4.2520–2526.2001. – ISSN 0019–9567

Meconi et al. 1998

MECONI, Sonia ; JACOMO, Véronique ; BOQUET, Patrice ; RAOULT, Didier ; MEGE, Jean-Louis ; CAPO, Christian: *Coxiella burnetii* Induces Reorganization of the Actin Cytoskeleton in Human Monocytes. In: *Infection and Immunity* 66 (1998), November, Nr. 11, 5527–5533. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC108693/>. – ISSN 0019–9567

Medzhitov 2001

MEDZHITOV, Ruslan: Toll-like receptors and innate immunity. In: *Nature Reviews Immunology* 1 (2001), November, Nr. 2, 135–145. <http://dx.doi.org/10.1038/35100529>. – DOI 10.1038/35100529. – ISSN 1474–1733

Mege et al. 1997

MEGE, Jean-Louis ; MAURIN, Max ; CAPO, Christian ; RAOULT, Didier: *Coxiella burnetii*: the 'query' fever bacterium. In: *FEMS Microbiology Reviews* 19 (1997), April, Nr. 4, 209–217. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1574-6976.1997.tb00298.x>. – DOI 10.1111/j.1574-6976.1997.tb00298.x. – ISSN 1574-6976

Meghari et al. 2005

MEGHARI, Soraya ; HONSTETTRE, Amélie ; LEPIDI, Hubert ; RYFFEL, Bernardt ; RAOULT, Didier ; MEGE, Jean-Louis: TLR2 Is Necessary to Inflammatory Response in *Coxiella burnetii* Infection. In: *Annals of the New York Academy of Sciences* 1063 (2005), Dezember, Nr. 1, 161–166. <http://dx.doi.org/10.1196/annals.1355.025>. – DOI 10.1196/annals.1355.025. – ISSN 1749-6632

Minden et al. 2009

MINDEN, Jonathan S. ; DOWD, Susan R. ; MEYER, Helmut E. ; STÜHLER, Kai: Difference gel electrophoresis. In: *ELECTROPHORESIS* 30 (2009), Nr. S1, S156–S161. <http://dx.doi.org/10.1002/elps.200900098>. – DOI 10.1002/elps.200900098. – ISSN 1522-2683

Moffatt et al. 2015

MOFFATT, Jennifer H. ; NEWTON, Patrice ; NEWTON, Hayley J.: *Coxiella burnetii*: turning hostility into a home. In: *Cellular Microbiology* 17 (2015), Mai, Nr. 5, 621–631. <http://dx.doi.org/10.1111/cmi.12432>. – DOI 10.1111/cmi.12432. – ISSN 1462-5822

van Moll et al. 1993

MOLL, P. van ; BAUMGÄRTNER, W. ; ESKENS, U. ; HÄNICHEN, T.: Immunocytochemical demonstration of *Coxiella burnetii* antigen in the fetal placenta of naturally infected sheep and cattle. In: *Journal of Comparative Pathology* 109 (1993), Oktober, Nr. 3, 295–301. [http://dx.doi.org/10.1016/S0021-9975\(08\)80254-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0021-9975(08)80254-X). – DOI 10.1016/S0021-9975(08)80254-X. – ISSN 0021-9975

Moresco et al. 2011

MORESCO, Eva Marie Y. ; LAVINE, Diantha ; BEUTLER, Bruce: Toll-like receptors. In: *Current Biology* 21 (2011), Juli, Nr. 13, R488–R493. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cub.2011.05.039>. – DOI 10.1016/j.cub.2011.05.039. – ISSN 0960-9822

Mosmann 1983

MOSMANN, Tim: Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays. In: *Journal of Immunological Methods* 65 (1983), Dezember, Nr. 1–2, 55–63. [http://dx.doi.org/10.1016/0022-1759\(83\)90303-4](http://dx.doi.org/10.1016/0022-1759(83)90303-4). – DOI 10.1016/0022-1759(83)90303-4. – ISSN 0022-1759

Moyes et al. 2015

MOYES, David L. ; RICHARDSON, Jonathan P. ; NAGLIK, Julian R.: *Candida albicans*-epithelial interactions and pathogenicity mechanisms: scratching the surface. In:

Virulence 6 (2015), Mai, Nr. 4, 338–346. <http://dx.doi.org/10.1080/21505594.2015.1012981>. – DOI 10.1080/21505594.2015.1012981. – ISSN 2150–5594

Muskens et al. 2011

MUSKENS, J. ; ENGELEN, E. van ; MAANEN, C. van ; BARTELS, C. ; LAM, T. J. G. M.: Prevalence of *Coxiella burnetii* infection in Dutch dairy herds based on testing bulk tank milk and individual samples by PCR and ELISA. In: *The Veterinary Record* 168 (2011), Januar, Nr. 3, S. 79. <http://dx.doi.org/10.1136/vr.c6106>. – DOI 10.1136/vr.c6106. – ISSN 2042–7670

N. Monk und J. Partridge 2012

N. MONK, Peter ; J. PARTRIDGE, Lynda: Tetraspanins - Gateways for Infection. In: *Infectious Disorders - Drug Targets* 12 (2012), Februar, Nr. 1, 4–17. <http://dx.doi.org/10.2174/187152612798994957>. – DOI 10.2174/187152612798994957. – ISSN 18715265

Nagai und Kubori 2011

NAGAI, Hiroki ; KUBORI, Tomoko: Type IVB secretion systems of *Legionella* and other Gram-negative bacteria. In: *Cellular and Infection Microbiology - closed section* 2 (2011), 136. <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2011.00136>. – DOI 10.3389/fmicb.2011.00136

Narasaki et al. 2011

NARASAKI, Craig T. ; MERTENS, Katja ; SAMUEL, James E.: Characterization of the GDP-D-Mannose Biosynthesis Pathway in *Coxiella burnetii*: The Initial Steps for GDP--D-Virenose Biosynthesis. In: *PLoS ONE* 6 (2011), Oktober, Nr. 10. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0025514>. – DOI 10.1371/journal.pone.0025514. – ISSN 1932–6203

Narasaki und Toman 2012

NARASAKI, Craig T. ; TOMAN, Rudolf: Lipopolysaccharide of *Coxiella burnetii*. Version: 2012. http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-94-007-4315-1_4. In: TOMAN, Rudolf (Hrsg.) ; HEINZEN, Robert A. (Hrsg.) ; SAMUEL, James E. (Hrsg.) ; MEGE, Jean-Louis (Hrsg.): *Coxiella burnetii: Recent Advances and New Perspectives in Research of the Q Fever Bacterium*. Springer Netherlands, 2012 (Advances in Experimental Medicine and Biology 984). – ISBN 978–94–007–4314–4 978–94–007–4315–1, 65–90

Nguyen et al. 1999

NGUYEN, Sa v. ; TO, Ho ; YAMAGUCHI, Tsuyoshii ; FUKUSHI, Hideto ; HIRAI, Katsuya: Molecular cloning of an immunogenic and acid-induced isocitrate dehydrogenase gene from *Coxiella burnetii*. In: *FEMS Microbiology Letters* 175 (1999), Juni, Nr. 1, 101–106. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1574-6968.1999.tb13607.x>. – DOI 10.1111/j.1574–6968.1999.tb13607.x. – ISSN 0378–1097, 1574–6968

Nielsen et al. 2013

NIELSEN, Stine Y. ; ANDERSEN, Anne-Marie N. ; MØLBAK, Kåre ; HJØLLUND,

Niels H. ; KANTSØ, Bjørn ; KROGFELT, Karen A. ; HENRIKSEN, Tine B.: No excess risk of adverse pregnancy outcomes among women with serological markers of previous infection with *Coxiella burnetii*: evidence from the Danish National Birth Cohort. In: *BMC Infectious Diseases* 13 (2013), Februar, 87. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-13-87>. – DOI 10.1186/1471-2334-13-87. – ISSN 1471-2334

Norlander 2000

NORLANDER, Lena: Q fever epidemiology and pathogenesis. In: *Microbes and Infection* 2 (2000), April, Nr. 4, 417–424. [http://dx.doi.org/10.1016/S1286-4579\(00\)00325-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1286-4579(00)00325-7). – DOI 10.1016/S1286-4579(00)00325-7. – ISSN 1286-4579

Ormsbee und Peacock 1964

ORMSBEE, Richard A. ; PEACOCK, Marius G.: Metabolic Activity in *Coxiella burnetii*. In: *Journal of Bacteriology* 88 (1964), Januar, Nr. 5, 1205–1210. <http://jb.asm.org/content/88/5/1205>. – ISSN 0021-9193, 1098-5530

Otto et al. 2014

OTTO, Andreas ; BECHER, Dörte ; SCHMIDT, Frank: Quantitative proteomics in the field of microbiology. In: *PROTEOMICS* 14 (2014), März, Nr. 4-5, 547–565. <http://dx.doi.org/10.1002/pmic.201300403>. – DOI 10.1002/pmic.201300403. – ISSN 1615-9861

Pan et al. 2008

PAN, Xiaoxiao ; LÜHRMANN, Anja ; SATOH, Ayano ; LASKOWSKI-ARCE, Michelle A. ; ROY, Craig R.: Ankyrin Repeat Proteins Comprise a Diverse Family of Bacterial Type IV Effectors. In: *Science* 320 (2008), Juni, Nr. 5883, 1651–1654. <http://dx.doi.org/10.1126/science.1158160>. – DOI 10.1126/science.1158160. – ISSN 0036-8075, 1095-9203

Papadioti et al. 2012

PAPADIOTI, Anastasia ; DE BOCK, Pieter-Jan ; VRANAKIS, Iosif ; TSELENTIS, Yiannis ; GEVAERT, Kris ; PSAROULAKI, Anna ; TSIOTIS, Georgios: Study of the Whole Cell Lysate of Two *Coxiella burnetii* Strains Using N-Terminomics. In: *Journal of Proteome Research* 11 (2012), Juni, Nr. 6, 3150–3159. <http://dx.doi.org/10.1021/pr201175m>. – DOI 10.1021/pr201175m. – ISSN 1535-3893

Paretsky et al. 1962

PRETSKY, D. ; CONSIGLI, R. A. ; DOWNS, C. M.: STUDIES ON THE PHYSIOLOGY OF RICKETTSIAE III. Glucose Phosphorylation and Hexokinase Activity in *Coxiella burnetii*. In: *Journal of Bacteriology* 83 (1962), Januar, Nr. 3, 538–543. <http://jb.asm.org/content/83/3/538>. – ISSN 0021-9193, 1098-5530

Paulsson und Wang 2003

PAULSSON, Kajsa ; WANG, Ping: Chaperones and folding of MHC class I molecules in the endoplasmic reticulum. In: *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research* 1641 (2003), Juni, Nr. 1, 1–12. [http://dx.doi.org/10.1016/S1540-4026\(03\)00001-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1540-4026(03)00001-1). – DOI 10.1016/S1540-4026(03)00001-1. – ISSN 1540-4026

1016/S0167-4889(03)00048-X. – DOI 10.1016/S0167-4889(03)00048-X. – ISSN 0167-4889

Pfaffl et al. 2002

PFÄFFL, Michael W. ; HORGAN, Graham W. ; DEMPFLÉ, Leo: Relative expression software tool (REST©) for group-wise comparison and statistical analysis of relative expression results in real-time PCR. In: *Nucleic Acids Research* 30 (2002), Mai, Nr. 9, e36. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC113859/>. – ISSN 0305-1048

Price et al. 2014

PRICE, Christopher T. D. ; RICHARDS, Ashley M. ; ABU KWAİK, Yousef: Nutrient generation and retrieval from the host cell cytosol by intra-vacuolar *Legionella pneumophila*. In: *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 4 (2014), 111. <http://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2014.00111>. – DOI 10.3389/fcimb.2014.00111

Rasmussen et al. 1997

RASMUSSEN, S J. ; ECKMANN, L ; QUAYLE, A J. ; SHEN, L ; ZHANG, Y X. ; ANDERSON, D J. ; FIERER, J ; STEPHENS, R S. ; KAGNOFF, M F.: Secretion of proinflammatory cytokines by epithelial cells in response to *Chlamydia* infection suggests a central role for epithelial cells in chlamydial pathogenesis. In: *Journal of Clinical Investigation* 99 (1997), Januar, Nr. 1, 77–87. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC507770/>. – ISSN 0021-9738

Read et al. 2010

READ, Amanda J. ; ERICKSON, Sara ; HARMSÉN, Allen G.: Role of CD4+ and CD8+ T Cells in Clearance of Primary Pulmonary Infection with *Coxiella burnetii*. In: *Infection and Immunity* 78 (2010), Januar, Nr. 7, 3019–3026. <http://dx.doi.org/10.1128/IAI.00101-10>. – DOI 10.1128/IAI.00101-10. – ISSN 0019-9567, 1098-5522

Ren et al. 2003

REN, Qun ; ROBERTSON, Shelly J. ; HOWE, Dale ; BARROWS, Lorraine F. ; HEINZEN, Robert A.: Comparative DNA Microarray Analysis of Host Cell Transcriptional Responses to Infection by *Coxiella burnetii* or *Chlamydia trachomatis*. In: *Annals of the New York Academy of Sciences* 990 (2003), Juni, Nr. 1, 701–713. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.2003.tb07447.x>. – DOI 10.1111/j.1749-6632.2003.tb07447.x. – ISSN 1749-6632

Rescigno et al. 2001a

RESCIGNO, Maria ; ROTTA, Gianluca ; VALZASINA, Barbara ; RICCIARDI-CASTAGNOLI, Paola: Dendritic Cells Shuttle Microbes Across Gut Epithelial Monolayers. In: *Immunobiology* 204 (2001), Nr. 5, 572–581. <http://dx.doi.org/10.1078/0171-2985-00094>. – DOI 10.1078/0171-2985-00094. – ISSN 0171-2985

Rescigno et al. 2001b

RESCIGNO, Maria ; URBANO, Matteo ; VALZASINA, Barbara ; FRANCOLINI, Maura ; ROTTA, Gianluca ; BONASIO, Roberto ; GRANUCCI, Francesca ; KRAEHEBUHL, Jean-Pierre ; RICCIARDI-CASTAGNOLI, Paola: Dendritic cells express tight junction proteins and penetrate gut epithelial monolayers to sample bacteria. In: *Nature Immunology* 2 (2001), April, Nr. 4, 361–367. <http://dx.doi.org/10.1038/86373>. – DOI 10.1038/86373. – ISSN 1529–2908

Rodolakis et al. 2007

RODOLAKIS, A. ; BERRI, M. ; HÉCHARD, C. ; CAUDRON, C. ; SOURIAU, A. ; BODIER, C. C. ; BLANCHARD, B. ; CAMUSET, P. ; DEVILLECHAISE, P. ; NATORP, J. C. ; VADET, J. P. ; ARRICAU-BOUVER, N.: Comparison of *Coxiella burnetii* Shedding in Milk of Dairy Bovine, Caprine, and Ovine Herds. In: *Journal of Dairy Science* 90 (2007), Dezember, Nr. 12, 5352–5360. <http://dx.doi.org/10.3168/jds.2006-815>. – DOI 10.3168/jds.2006-815. – ISSN 0022–0302

Roest et al. 2012

ROEST, Hendrik-Jan ; GELDEREN, Betty v. ; DINKLA, Annemieke ; FRANGOULIDIS, Dimitrios ; ZIJDERVELD, Fred v. ; REBEL, Johanna ; KEULEN, Lucien v.: Q Fever in Pregnant Goats: Pathogenesis and Excretion of *Coxiella burnetii*. In: *PLOS ONE* 7 (2012), November, Nr. 11, e48949. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0048949>. – DOI 10.1371/journal.pone.0048949. – ISSN 1932–6203

Romano et al. 2007

ROMANO, Patricia S. ; GUTIERREZ, Maximiliano G. ; BERÓN, Walter ; RABINOVITCH, Michel ; COLOMBO, María I.: The autophagic pathway is actively modulated by phase II *Coxiella burnetii* to efficiently replicate in the host cell. In: *Cellular Microbiology* 9 (2007), April, Nr. 4, 891–909. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1462-5822.2006.00838.x>. – DOI 10.1111/j.1462-5822.2006.00838.x. – ISSN 1462–5822

Roussel et al. 2015

ROUSSEL, Perrine ; CUNHA, Patricia ; PORCHERIE, Adeline ; PETZL, Wolfram ; GILBERT, Florence B. ; RIOLLET, Céline ; ZERBE, Holm ; RAINARD, Pascal ; GERMON, Pierre: Investigating the contribution of IL-17A and IL-17F to the host response during *Escherichia coli* mastitis. In: *Veterinary Research* 46 (2015), Nr. 1. <http://dx.doi.org/10.1186/s13567-015-0201-4>. – DOI 10.1186/s13567-015-0201-4. – ISSN 0928–4249

Samoilis et al. 2010

SAMOILIS, Georgios ; AIVALIOTIS, Michalis ; VRANAKIS, Iosif ; PAPADIOTI, Anastasia ; TSELENTIS, Yiannis ; TSIOTIS, Georgios ; PSAROULAKI, Anna: Proteomic Screening for Possible Effector Molecules Secreted by the Obligate Intracellular Pathogen *Coxiella burnetii*. In: *Journal of Proteome Research* 9 (2010), März, Nr. 3, 1619–1626. <http://dx.doi.org/10.1021/pr900605q>. – DOI 10.1021/pr900605q. – ISSN 1535–3893

Samoilis et al. 2007

SAMOILIS, Georgios ; PSAROULAKI, Anna ; VOUGAS, Konstantinos ; TSELENTIS, Yannis ; TSIOTIS, Georgios: Analysis of Whole Cell Lysate from the Intercellular Bacterium *Coxiella burnetii* Using Two Gel-Based Protein Separation Techniques. In: *Journal of Proteome Research* 6 (2007), August, Nr. 8, 3032–3041. <http://dx.doi.org/10.1021/pr070077n>. – DOI 10.1021/pr070077n. – ISSN 1535–3893

Samuel et al. 2001

SAMUEL, Temesgen ; WEBER, H. O. ; RAUCH, Pia ; VERDOODT, Berlinda ; EPPEL, Jason-Thomas ; MCSHEA, Andy ; HERMEKING, Heiko ; FUNK, Jens O.: The G2/M Regulator 14-3-3 Prevents Apoptosis through Sequestration of Bax. In: *Journal of Biological Chemistry* 276 (2001), November, Nr. 48, 45201–45206. <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M106427200>. – DOI 10.1074/jbc.M106427200. – ISSN 0021–9258, 1083–351X

Sandoz et al. 2016

SANDOZ, Kelsi M. ; POPHAM, David L. ; BEARE, Paul A. ; STURDEVANT, Daniel E. ; HANSEN, Bryan ; NAIR, Vinod ; HEINZEN, Robert A.: Transcriptional Profiling of *Coxiella burnetii* Reveals Extensive Cell Wall Remodeling in the Small Cell Variant Developmental Form. In: *PLOS ONE* 11 (2016), Februar, Nr. 2, e0149957. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0149957>. – DOI 10.1371/journal.pone.0149957. – ISSN 1932–6203

Schaal 1982

SCHAAL, E. H.: [Udder colonization with *Coxiella burnetii* in cattle Q fever]. In: *DTW. Deutsche tierärztliche Wochenschrift* 89 (1982), Oktober, Nr. 10, S. 411–414. – ISSN 0341–6593

van Schaik et al. 2013

SCHAIK, Erin J. ; CHEN, Chen ; MERTENS, Katja ; WEBER, Mary M. ; SAMUEL, James E.: Molecular pathogenesis of the obligate intracellular bacterium *Coxiella burnetii*. In: *Nature reviews. Microbiology* 11 (2013), August, Nr. 8, 561–573. <http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro3049>. – DOI 10.1038/nrmicro3049. – ISSN 1740–1526

Schubert-Unkmeir et al. 2007

SCHUBERT-UNKMEIR, Alexandra ; SOKOLOVA, Olga ; PANZNER, Ursula ; EIGENTHALER, Martin ; FROSCH, Matthias: Gene Expression Pattern in Human Brain Endothelial Cells in Response to *Neisseria meningitidis*. In: *Infection and Immunity* 75 (2007), Januar, Nr. 2, 899–914. <http://dx.doi.org/10.1128/IAI.01508-06>. – DOI 10.1128/IAI.01508-06. – ISSN 0019–9567, 1098–5522

Seshadri et al. 2003

SESHADRI, Rekha ; PAULSEN, Ian T. ; EISEN, Jonathan A. ; READ, Timothy D. ; NELSON, Karen E. ; NELSON, William C. ; WARD, Naomi L. ; TETTELIN, Hervé ; DAVIDSEN, Tanja M. ; BEANAN, Maureen J. ; DEBOY, Robert T. ; DAUGHERTY,

Sean C. ; BRINKAC, Lauren M. ; MADUPU, Ramana ; DODSON, Robert J. ; KHOURI, Hoda M. ; LEE, Kathy H. ; CARTY, Heather A. ; SCANLAN, David ; HEINZEN, Robert A. ; THOMPSON, Herbert A. ; SAMUEL, James E. ; FRASER, Claire M. ; HEIDELBERG, John F.: Complete genome sequence of the Q-fever pathogen *Coxiella burnetii*. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 100 (2003), April, Nr. 9, 5455–5460. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0931379100>. – DOI 10.1073/pnas.0931379100. – ISSN 0027–8424

Seshadri und Samuel 2001

SESHADRI, Rekha ; SAMUEL, James E.: Characterization of a Stress-Induced Alternate Sigma Factor, RpoS, of *Coxiella burnetii* and Its Expression during the Development Cycle. In: *Infection and Immunity* 69 (2001), August, Nr. 8, 4874–4883. <http://dx.doi.org/10.1128/IAI.69.8.4874-4883.2001>. – DOI 10.1128/IAI.69.8.4874–4883.2001. – ISSN 0019–9567

Shevchenko et al. 1996

SHEVCHENKO, Andrej ; WILM, Matthias ; VORM, Ole ; MANN, Matthias: Mass Spectrometric Sequencing of Proteins from Silver-Stained Polyacrylamide Gels. In: *Analytical Chemistry* 68 (1996), März, Nr. 5, 850–858. <http://dx.doi.org/10.1021/ac950914h>. – DOI 10.1021/ac950914h. – ISSN 0003–2700

Simpson et al. 2015

SIMPSON, Brent W. ; MAY, Janine M. ; SHERMAN, David J. ; KAHNE, Daniel ; RUIZ, Natividad: Lipopolysaccharide transport to the cell surface: biosynthesis and extraction from the inner membrane. In: *Phil. Trans. R. Soc. B* 370 (2015), Oktober, Nr. 1679, 20150029. <http://dx.doi.org/10.1098/rstb.2015.0029>. – DOI 10.1098/rstb.2015.0029. – ISSN 0962–8436, 1471–2970

Skultety et al. 2011

SKULTETY, Ludovit ; HAJDUCH, Martin ; FLORES-RAMIREZ, Gabriela ; MIERNYK, Ján A. ; CIAMPOR, Fedor ; TOMAN, Rudolf ; SEKEYOVA, Zuzana: Proteomic comparison of virulent phase I and avirulent phase II of *Coxiella burnetii*, the causative agent of Q fever. In: *Journal of Proteomics* 74 (2011), September, Nr. 10, 1974–1984. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jprot.2011.05.017>. – DOI 10.1016/j.jprot.2011.05.017. – ISSN 1874–3919

Skultety et al. 2005

SKULTETY, Ludovit ; HERNYCHOVA, Lenka ; TOMAN, Rudolf ; HUBALEK, Martin ; SLABA, Katarina ; ZECHOVSKA, Jana ; STOFANIKOVA, Veronika ; LENCO, Juraj ; STULIK, Jiri ; MACELA, Ales: *Coxiella burnetii* Whole Cell Lysate Protein Identification by Mass Spectrometry and Tandem Mass Spectrometry. In: *Annals of the New York Academy of Sciences* 1063 (2005), Dezember, Nr. 1, 115–122. <http://dx.doi.org/10.1196/annals.1355.019>. – DOI 10.1196/annals.1355.019. – ISSN 1749–6632

Sánchez et al. 2006

SÁNCHEZ, J. ; SOURIAU, A. ; BUENDÍA, A. J. ; ARRICAU-BOUVERY, N. ; MARTÍNEZ, C. M. ; SALINAS, J. ; RODOLAKIS, A. ; NAVARRO, J. A.: Experimental *Coxiella burnetii* Infection in Pregnant Goats: a Histopathological and Immunohistochemical Study. In: *Journal of Comparative Pathology* 135 (2006), August, Nr. 2–3, 108–115. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcpa.2006.06.003>. – DOI 10.1016/j.jcpa.2006.06.003. – ISSN 0021–9975

Sobotta et al. 2016

SOBOTTA, Katharina ; HILLARIUS, Kirstin ; MAGER, Marvin ; KERNER, Katharina ; HEYDEL, Carsten ; MENGE, Christian: *Coxiella burnetii* infects primary bovine macrophages and limits their host cell response. In: *Infection and Immunity* (2016), März, IAI.01208–15. <http://dx.doi.org/10.1128/IAI.01208-15>. – DOI 10.1128/IAI.01208–15. – ISSN 0019–9567, 1098–5522

Sprong et al. 2012

SPRONG, H. ; TIJSSE-KLASSEN, E. ; LANGELAAR, M. ; DE BRUIN, A. ; FONVILLE, M. ; GASSNER, F. ; TAKKEN, W. ; VAN WIEREN, S. ; NIJHOF, A. ; JONGEJAN, F. ; MAASSEN, C. B. M. ; SCHOLTE, E.-J. ; HOVIUS, J. W. ; EMIL HOVIUS, K. ; ŠPITALSKÁ, E. ; VAN DUYNHOVEN, Y. T.: Prevalence of *Coxiella Burnetii* in Ticks After a Large Outbreak of Q Fever. In: *Zoonoses and Public Health* 59 (2012), Februar, Nr. 1, 69–75. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1863-2378.2011.01421.x>. – DOI 10.1111/j.1863–2378.2011.01421.x. – ISSN 1863–2378

Stuart und Ezekowitz 2005

STUART, Lynda M. ; EZEKOWITZ, R. Alan B.: Phagocytosis: Elegant Complexity. In: *Immunity* 22 (2005), Mai, Nr. 5, 539–550. <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2005.05.002>. – DOI 10.1016/j.immuni.2005.05.002. – ISSN 1074–7613

Svanborg et al. 1999

SVANBORG, Catharina ; GODALY, Gabriela ; HEDLUND, Maria: Cytokine responses during mucosal infections: role in disease pathogenesis and host defence. In: *Current Opinion in Microbiology* 2 (1999), Februar, Nr. 1, 99–103. [http://dx.doi.org/10.1016/S1369-5274\(99\)80017-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1369-5274(99)80017-4). – DOI 10.1016/S1369–5274(99)80017–4. – ISSN 1369–5274

Szekeres et al. 1981

SZEKERES, Julia ; PACSA, A. S. ; PEJTSIK, B.: Measurement of lymphocyte cytotoxicity by assessing endogenous alkaline phosphatase activity of the target cells. In: *Journal of Immunological Methods* 40 (1981), Januar, Nr. 2, 151–154. [http://dx.doi.org/10.1016/0022-1759\(81\)90061-2](http://dx.doi.org/10.1016/0022-1759(81)90061-2). – DOI 10.1016/0022–1759(81)90061–2. – ISSN 0022–1759

Takeda und Akira 2004

TAKEDA, Kiyoshi ; AKIRA, Shizuo: TLR signaling pathways. In: *Seminars in Immunology* 16 (2004), Februar, Nr. 1, 3–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.smim.2003.10.003>. – DOI 10.1016/j.smim.2003.10.003. – ISSN 1044–5323

Toman et al. 2013

TOMAN, R. ; ŠKULTÉTY, I. ; PALKOVIČOVÁ, K. ; FLOREZ-RAMIREZ, G. ; VADOVIČ, P.: Recent progress in glycomics and proteomics of the Q fever bacterium *Coxiella burnetii*. In: *Acta virologica* 57 (2013), Nr. 02, 229–237. http://dx.doi.org/10.4149/av_2013_02_229. – DOI 10.4149/av_2013_02_229. – ISSN 1336–2305

Toman et al. 2009

TOMAN, Rudolf ; SKULTETY, Ludovit ; IHNATKO, Robert: *Coxiella burnetii* Glycomics and Proteomics—Tools for Linking Structure to Function. In: *Annals of the New York Academy of Sciences* 1166 (2009), Mai, Nr. 1, 67–78. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04512.x>. – DOI 10.1111/j.1749-6632.2009.04512.x. – ISSN 1749–6632

Underhill und Goodridge 2012

UNDERHILL, David M. ; GOODRIDGE, Helen S.: Information processing during phagocytosis. In: *Nature Reviews Immunology* 12 (2012), Juli, Nr. 7, 492–502. <http://dx.doi.org/10.1038/nri3244>. – DOI 10.1038/nri3244. – ISSN 1474–1733

Underhill und Ozinsky 2002

UNDERHILL, David M. ; OZINSKY, Adrian: PHAGOCYTOSIS OF MICROBES: Complexity in Action. In: *Annual Review of Immunology* 20 (2002), Nr. 1, 825–852. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.immunol.20.103001.114744>. – DOI 10.1146/annurev.immunol.20.103001.114744

Vergne et al. 2004

VERGNE, Isabelle ; CHUA, Jennifer ; SINGH, Sudha B. ; DERETIC, Vojo: Cell Biology of Mycobacterium Tuberculosis Phagosome. In: *Annual Review of Cell and Developmental Biology* 20 (2004), Nr. 1, 367–394. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.cellbio.20.010403.114015>. – DOI 10.1146/annurev.cellbio.20.010403.114015

Voth und Heinzen 2007

VOTH, Daniel E. ; HEINZEN, Robert A.: Lounging in a lysosome: the intracellular lifestyle of *Coxiella burnetii*. In: *Cellular Microbiology* 9 (2007), Nr. 4, 829–840. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1462-5822.2007.00901.x>. – DOI 10.1111/j.1462-5822.2007.00901.x. – ISSN 1462–5822

Voth und Heinzen 2009

VOTH, Daniel E. ; HEINZEN, Robert A.: Sustained Activation of Akt and Erk1/2 Is Required for *Coxiella burnetii* Antiapoptotic Activity. In: *Infection and Immunity* 77 (2009), Januar, Nr. 1, 205–213. <http://dx.doi.org/10.1128/IAI.01124-08>. – DOI 10.1128/IAI.01124-08. – ISSN 0019–9567

Voth et al. 2009

VOTH, Daniel E. ; HOWE, Dale ; BEARE, Paul A. ; VOGEL, Joseph P. ; UNSWORTH, Nathan ; SAMUEL, James E. ; HEINZEN, Robert A.: The *Coxiella burnetii* Ankyrin

Repeat Domain-Containing Protein Family Is Heterogeneous, with C-Terminal Truncations That Influence Dot/Icm-Mediated Secretion. In: *Journal of Bacteriology* 191 (2009), Juli, Nr. 13, 4232–4242. <http://dx.doi.org/10.1128/JB.01656-08>. – DOI 10.1128/JB.01656-08. – ISSN 0021-9193

Voth et al. 2007

VOTH, Daniel E. ; HOWE, Dale ; HEINZEN, Robert A.: Coxiella burnetii Inhibits Apoptosis in Human THP-1 Cells and Monkey Primary Alveolar Macrophages. In: *Infection and Immunity* 75 (2007), September, Nr. 9, 4263–4271. <http://dx.doi.org/10.1128/IAI.00594-07>. – DOI 10.1128/IAI.00594-07. – ISSN 0019-9567

Vranakis et al. 2011

VRANAKIS, Iosif ; DE BOCK, Pieter-Jan ; PAPADIOTI, Anastasia ; SAMOILIS, Georgios ; TSELENTIS, Yannis ; GEVAERT, Kris ; TSIOTIS, Georgios ; PSAROULAKI, Anna: Unraveling Persistent Host Cell Infection with *Coxiella burnetii* by Quantitative Proteomics. In: *Journal of Proteome Research* 10 (2011), September, Nr. 9, 4241–4251. <http://dx.doi.org/10.1021/pr200422f>. – DOI 10.1021/pr200422f. – ISSN 1535-3893

Waag 2007

WAAG, David M.: Coxiella burnetii: Host and bacterial responses to infection. In: *Vaccine* 25 (2007), Oktober, Nr. 42, 7288–7295. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.08.002>. – DOI 10.1016/j.vaccine.2007.08.002. – ISSN 0264-410X

Wang et al. 2000

WANG, Yuli ; JACOBS, Chris ; HOOK, Kenneth E. ; DUAN, Hangjun ; BOOHER, Robert N. ; SUN, Yi: Binding of 14-3-3{beta} to the Carboxyl Terminus of Wee1 Increases Wee1 Stability, Kinase Activity, and G2-M Cell Population. In: *Cell Growth Differentiation* 11 (2000), April, Nr. 4, 211–219. <http://cgd.aacrjournals.org/cgi/content/abstract/11/4/211>

Wartenberg et al. 2012

WARTENBERG, Dirk ; VÖDISCH, Martin ; KNIEMEYER, Olaf ; ALBRECHT-ECKARDT, Daniela ; SCHERLACH, Kirstin ; WINKLER, Robert ; WEIDE, Mirko ; BRAKHAGE, Axel A.: Proteome analysis of the farnesol-induced stress response in *Aspergillus nidulans*—The role of a putative dehydrin. In: *Journal of Proteomics* 75 (2012), Juli, Nr. 13, 4038–4049. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jprot.2012.05.023>. – DOI 10.1016/j.jprot.2012.05.023. – ISSN 1874-3919

Weber et al. 2013

WEBER, Mary M. ; CHEN, Chen ; ROWIN, Kristina ; MERTENS, Katja ; GALVAN, Gloria ; ZHI, Hui ; DEALING, Christopher M. ; ROMAN, Victor A. ; BANGA, Simran ; TAN, Yunhao ; LUO, Zhao-Qing ; SAMUEL, James E.: Identification of *C. burnetii* type IV secretion substrates required for intracellular replication and Coxiella-containing vacuole formation. In: *Journal of Bacteriology* (2013), Juni, JB.00071–13. <http://dx.doi.org/10.1128/JB.00071-13>. – DOI 10.1128/JB.00071-13. – ISSN 0021-9193, 1098-5530

Wennmann *et al.* 2014

WENNMANN, Dirk O. ; SCHMITZ, Jürgen ; WEHR, Michael C. ; KRAHN, Michael P. ; KOSCHMAL, Nora ; GROMNITZA, Sascha ; SCHULZE, Ulf ; WEIDE, Thomas ; CHEKURI, Anil ; SKRYABIN, Boris V. ; GERKE, Volker ; PAVENSTÄDT, Hermann ; DUNING, Kerstin ; KREMERSKOTHEN, Joachim: Evolutionary and Molecular Facts Link the WWC Protein Family to Hippo Signaling. In: *Molecular Biology and Evolution* 31 (2014), Januar, Nr. 7, 1710–1723. <http://dx.doi.org/10.1093/molbev/msu115>. – DOI 10.1093/molbev/msu115. – ISSN 0737–4038, 1537–1719

Wessel und Flügge 1984

WESSEL, D. ; FLÜGGE, U. I.: A method for the quantitative recovery of protein in dilute solution in the presence of detergents and lipids. In: *Analytical Biochemistry* 138 (1984), April, Nr. 1, 141–143. [http://dx.doi.org/10.1016/0003-2697\(84\)90782-6](http://dx.doi.org/10.1016/0003-2697(84)90782-6). – DOI 10.1016/0003-2697(84)90782-6. – ISSN 0003-2697

Wickstead und Gull 2011

WICKSTEAD, Bill ; GULL, Keith: The evolution of the cytoskeleton. In: *The Journal of Cell Biology* 194 (2011), August, Nr. 4, 513–525. <http://dx.doi.org/10.1083/jcb.201102065>. – DOI 10.1083/jcb.201102065. – ISSN 0021-9525, 1540–8140

Woldehiwet 2004

WOLDEHIWET, Zerai: Q fever (coxiellosis): epidemiology and pathogenesis. In: *Research in Veterinary Science* 77 (2004), Oktober, Nr. 2, 93–100. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rvsc.2003.09.001>. – DOI 10.1016/j.rvsc.2003.09.001. – ISSN 0034-5288

Wu *et al.* 2014

WU, Yongping ; JIN, Yulan ; PAN, Wei ; YE, Chengjin ; SUN, Xiaoyuan ; SUN, Yanting ; HU, Boli ; ZHOU, Jiyong: Comparative proteomics analysis of host cells infected with *Brucella abortus*A19. In: *ELECTROPHORESIS* 35 (2014), April, Nr. 8, 1130–1143. <http://dx.doi.org/10.1002/elps.201300378>. – DOI 10.1002/elps.201300378. – ISSN 1522-2683

Xia und Palidwor 2005

XIA, X. ; PALIDWOR, G.: Genomic Adaptation to Acidic Environment: Evidence from *Helicobacter pylori*. In: *The American Naturalist* 166 (2005), Dezember, Nr. 6, 776–784. <http://dx.doi.org/10.1086/497400>. – DOI 10.1086/497400. – ISSN 0003-0147

Xing *et al.* 2000

XING, Heming ; ZHANG, Shaosong ; WEINHEIMER, Carla ; KOVACS, Attila ; MUSLIN, Anthony J.: 14-3-3 proteins block apoptosis and differentially regulate MAPK cascades. In: *The EMBO Journal* 19 (2000), Februar, Nr. 3, 349–358. <http://dx.doi.org/10.1093/emboj/19.3.349>. – DOI 10.1093/emboj/19.3.349. – ISSN 0261-4189

Xiong et al. 2012

XIONG, Xiaolu ; WANG, Xile ; WEN, Bohai ; GRAVES, Stephen ; STENOS, John: Potential serodiagnostic markers for Q fever identified in *Coxiella burnetii* by immunoproteomic and protein microarray approaches. In: *BMC Microbiology* 12 (2012), März, 35. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2180-12-35>. – DOI 10.1186/1471-2180-12-35. – ISSN 1471-2180

Yan 2015

YAN, Nieng: Structural Biology of the Major Facilitator Superfamily Transporters. In: *Annual Review of Biophysics* 44 (2015), Nr. 1, 257–283. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-biophys-060414-033901>. – DOI 10.1146/annurev-biophys-060414-033901

Yeaman et al. 1999

YEAMAN, Charles ; GRINDSTAFF, Kent K. ; NELSON, W. J.: New Perspectives on Mechanisms Involved in Generating Epithelial Cell Polarity. In: *Physiological Reviews* 79 (1999), Januar, Nr. 1, 73–98. <http://physrev.physiology.org/content/79/1/73>. – ISSN 0031-9333, 1522-1210

Yeaman et al. 1987

YEAMAN, M R. ; MITSCHER, L A. ; BACA, O G.: In vitro susceptibility of *Coxiella burnetii* to antibiotics, including several quinolones. In: *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 31 (1987), Juli, Nr. 7, 1079–1084. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC174875/>. – ISSN 0066-4804

Zimin et al. 2009

ZIMIN, Aleksey V. ; DELCHER, Arthur L. ; FLOREA, Liliana ; KELLEY, David R. ; SCHATZ, Michael C. ; PUIU, Daniela ; HANRAHAN, Finnian ; PERTEA, Geo ; VAN TASSELL, Curtis P. ; SONSTEGARD, Tad S. ; MARÇAIS, Guillaume ; ROBERTS, Michael ; SUBRAMANIAN, Poorani ; YORKE, James A. ; SALZBERG, Steven L.: A whole-genome assembly of the domestic cow, *Bos taurus*. In: *Genome Biology* 10 (2009), Nr. 4, R42. <http://dx.doi.org/10.1186/gb-2009-10-4-r42>. – DOI 10.1186/gb-2009-10-4-r42. – ISSN 1465-6906

Zipfel 2009

ZIPFEL, Peter F.: Complement and immune defense: From innate immunity to human diseases. In: *Immunology Letters* 126 (2009), September, Nr. 1–2, 1–7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.imlet.2009.07.005>. – DOI 10.1016/j.imlet.2009.07.005. – ISSN 0165-2478

Abkürzungsverzeichnis

abh.	abhängig
APP	Alkalische Phosphatasepuffer
ATP	Adenosintriphosphat
BCIP	5-Brom-4-chlor-3-indolylphosphat
BP	Bindeprotein
BPB	Bromphenolblau
CCV	„ <i>Coxiella</i> containing vacuole“
CHAPS	3-[(3-Cholamidopropyl)dimethylammonio]-1-propanesulfonate
DMF	Dimethylformamid
cDNA	„complementary DNA“
DAPI	4',6-Diamidin-2-phenylindol
DNA	„Desoxyribonuclear acid“
DTT	Dithiothreitol
<i>E.</i>	<i>Escherichia</i>
Fa.	Firma
GAPDH	Glyceraldehyd-3-phosphat Dehydrogenase
GO-Analyse	„Gene Ontology“-Analyse
HCl	Salzsäure
HSP	Hitzeschockprotein
Iso	Isoform
IPG	Immobilisierter pH-Gradient
KCl	Kaliumchlorid
KH₂PO₃	Kaliumdihydrogenphosphat
LC-MS/MS	„Liquidchromatography–mass spectrometry/mass spectrometry“
LPS	Lipopolysaccharid

MALDI-TOF	„Matrix-unterstützte Laser-Desorption/Ionisation“-„time of flight“ (Flugzeitanalysator)
MgCl₂ x H₂O	Magnesiumchlorid-6-hydrat
NBT	Nitroblau-Tetrazoliumchlorid
NaCl	Natriumchlorid
NaOH	Natriumhydroxid
Na₂HPO₃	Dinatriumhydrogenphosphat
NFS	N-Ethylmaleimid sensitives Fusionsprotein
NH₄Cl	Ammoniumchlorid
NH₄HCO₃	Ammoniumhydrogencarbonat
PBS	„phosphate buffered saline“
PCR	„Polymerase chain reaction“
RNAP	RNA-Polymerase
SDS	Sodiumdodecylsulfat
sekret.	sekretorisch
sog.	sogenannt
SSB	„Sample Solution Buffer“
TCA	Trichloressigsäure
TCEP	Tris(2-carboxyethyl)phosphin
TEAB	Triethylammoniumbicarbonat
Tris	Tris(hydroxymethyl)-aminomethan
TFA	Trifluoressigsäure
UE	Untereinheit
uncharak.	uncharakterisiert
UV	Ultraviolett
Vh	Voltstunden

Abbildungsverzeichnis

1.1. Infizierte Verozellen	1
1.2. LPS-Struktur	2
1.3. Entwicklungszyklus	3
1.4. Übertragungswege von <i>C. burnetii</i>	4
2.1. Studiendesign	23
3.1. Zellcharakterisierung	38
3.2. Western Blot	39
3.3. Invasion1	40
3.4. Invasion2	43
3.5. Replikationskinetik	44
3.6. LysoTracker	45
3.7. LDH1	46
3.8. MTT1	47
3.9. LDH	48
3.10. Zytokine	49
3.11. Zytokine	51
3.12. Infektionsrate	53
3.13. 2D-DIGE-Gele – Gesamtzelllysate boviner Euterepithelzellen mit NMI oder NMII	55
3.14. Vergleich – 2D-DIGE vs. LCMS	64
3.15. pI Verteilung	71

Tabellenverzeichnis

2.1. Zelllinien	19
2.2. Zellkulturmedien	19
2.3. Coxiellenstämme	19
2.4. Oligonukleotide	20
2.5. Antikörper	21
3.1. Bovine Regulierte Proteine – NMI	57
3.1. ...fortgesetzt	58
3.2. Bovine Regulierte Proteine – NMII	59
3.2. ...fortgesetzt	60
3.3. Proteine – NMI	61
3.4. Proteine – NMII	62
3.4. ...fortgesetzt	63
3.5. LC-MS/MS: Bovine Regulierte Proteine – NMI	66
3.5. ...fortgesetzt	67
3.6. LC-MS/MS: Bovine Regulierte Proteine – NMII	68
3.6. ...fortgesetzt	69
A.1. Identifizierte Coxiellenproteine nach LC/MS-MS Analyse – NMI .	127
A.2. Identifizierte Coxiellenproteine nach LC/MS-MS Analyse – NMII	143
A.3. Lösungen und Puffer	160
A.3. ...fortgesetzt	161
A.3. ...fortgesetzt	162
A.3. ...fortgesetzt	163

A. Anhang

Identifizierte Coxiellen Proteine während der Infektion von bovinen Euterepithelzellen – Nine Mile I

Tabelle A.1: **Identifizierte Proteine des Stammes NMI während der Infektion von bovinen Euterepithelzellen.** Die Analyse erfolgte mittels LC-MS/MS anhand von 3 biologischen Replikaten (je Replikate 3 technische Replikate). Accession – basierend auf Uniprot Protein-Datenbank

Accession	Beschreibung	MW [kDa]	calc. pI
A9KC15	60 kDa chaperonin OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=groL PE=3 SV=1 - [CH60_COXBN]	58,2	5,24
A9KD33	Elongation factor Tu OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=tuf1 PE=3 SV=1 - [EFTU_COXBN]	43,5	5,47
Q83DT1	Outer membrane protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=ompH PE=4 SV=1 - [Q83DT1_COXBU]	18,8	9,70
A9KG88	Chaperone protein DnaK OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=dnaK PE=3 SV=1 - [DNAK_COXBN]	70,7	5,27
A9KC14	10 kDa chaperonin OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=groS PE=3 SV=1 - [CH10_COXBN]	10,5	5,29
A9KD40	50S ribosomal protein L7/L12 OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=rplL PE=3 SV=1 - [RL7_COXBN]	13,2	4,70
A9KBT9	Outer membrane protein OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=com1 PE=4 SV=1 - [A9KBT9_COXBN]	27,5	9,03
Q83ET0	DNA-directed RNA polymerase subunit beta' OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=rpoC PE=3 SV=1 - [RPOC_COXBU]	157,0	7,74
Q83B41	Hypothetical cytosolic protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1677 PE=4 SV=1 - [Q83B41_COXBU]	17,3	6,65
A9KDR1	Hypothetical membrane associated protein OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_0735 PE=4 SV=1 - [A9KDR1_COXBN]	10,4	9,99
Q83CY8	Putative peroxiredoxin bcp OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=bcp PE=1 SV=1 - [BCP_COXBU]	16,8	7,84
Q83E09	30S ribosomal protein S1 OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=rpsA PE=1 SV=1 - [RS1_COXBU]	62,1	5,39
B5QSB9	Uncharacterized protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1224a PE=4 SV=1 - [B5QSB9_COXBU]	7,2	9,28
Q83AV0	Fructose-bisphosphate aldolase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=fbaA PE=4 SV=1 - [Q83AV0_COXBU]	39,5	5,66
A9KBR6	Ribosome-recycling factor OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=frr PE=3 SV=1 - [RRF_COXBN]	20,9	6,83
P0C8S4	DNA-directed RNA polymerase subunit beta OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=rpoB PE=3 SV=1 - [RPOB_COXBU]	153,6	6,13
Q83BN9	DNA-binding protein HU OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=hupB PE=3 SV=1 - [Q83BN9_COXBU]	10,0	9,47
Q83A94	ATP-dependent protease ATPase subunit HslU OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=hslU PE=3 SV=1 - [HSLU_COXBU]	50,2	5,72
Q83F57	Tol system periplasmic component OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=ybgF PE=4 SV=2 - [Q83F57_COXBU]	34,2	6,96
P19685	Superoxide dismutase [Fe] OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=sodB PE=1 SV=1 - [SODF_COXBU]	22,3	6,68
Q83B14	Thioredoxin peroxidase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1706 PE=4 SV=1 - [Q83B14_COXBU]	21,8	5,24
Q83AU5	Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=gap PE=3 SV=1 - [Q83AU5_COXBU]	36,2	6,37
A9KBX9	Bacterial DNA-binding protein OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=bph2_2 PE=4 SV=1 - [A9KBX9_COXBN]	16,8	11,85
P51752	Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase Mip OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=mip PE=1 SV=2 - [MIP_COXBU]	25,5	9,80
Q83CZ8	Uncharacterized protein CBU_0952 OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0952 PE=1 SV=1 - [Y952_COXBU]	25,9	8,73
Q9ZH99	Isocitrate dehydrogenase [NADP] OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=icd PE=1 SV=1 - [IDH_COXBU]	46,6	6,47
A9KD06	DNA-directed RNA polymerase subunit alpha OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=rpoA PE=3 SV=1 - [RPOA_COXBN]	35,5	5,90
A9KD34	Elongation factor G OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=fusA PE=3 SV=1 - [EFG_COXBN]	77,7	5,14
A9KBQ2	Dihydrolipoyllysine-residue succinyltransferase component of 2-oxoglutarate dehydrogenase complex OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=sucB PE=3 SV=1 - [A9KBQ2_COXBN]	45,8	5,63
Q83BN2	Rod shape-determining protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=mreB PE=4 SV=1 - [Q83BN2_COXBU]	37,6	5,50
Q83F37	UPF0234 protein CBU_0114 OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0114 PE=3 SV=1 - [Y114_COXBU]	18,2	8,29
B5QS73	Uncharacterized protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0089a PE=4 SV=1 - [B5QS73_COXBU]	12,5	9,89
Q83A25	Transcription termination factor Rho OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=rho PE=3 SV=1 - [Q83A25_COXBU]	46,8	6,68
A9KCV8	Uncharacterized protein OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_1565 PE=4 SV=1 - [A9KCV8_COXBN]	11,3	5,12
Q83DP1	Nucleoid-associated protein CBU_0656 OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0656 PE=3 SV=1 - [Y656_COXBU]	12,1	4,97
Q83A24	Thioredoxin OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=trx PE=3 SV=1 - [Q83A24_COXBU]	12,6	4,94
Q83AC4	Chaperone SurA OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1980 PE=4 SV=2 - [Q83AC4_COXBU]	35,9	9,82

Accession	Beschreibung	MW [kDa]	calc. pI
A9KGT5	Chaperone protein ClpB OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=clpB PE=3 SV=1 - [A9KGT5_COXBN]	96,6	5,91
A9KFL8	50S ribosomal protein L9 OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=rplI PE=3 SV=1 - [RL9_COXBN]	16,6	7,40
A9KBR3	30S ribosomal protein S2 OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=rpsB PE=3 SV=1 - [RS2_COXBN]	35,3	8,82
Q83DJ3	Trigger factor OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=tig PE=1 SV=1 - [TIG_COXBU]	50,2	5,39
A9KD88	Adenosylhomocysteinase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=ahcY PE=3 SV=2 - [SAHH_COXBN]	48,9	5,80
Q83D09	UPF0422 protein CBU_0937 OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0937 PE=3 SV=1 - [Y937_COXBU]	51,4	8,90
Q83E67	Dihydrolipoyl dehydrogenase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=lpdA PE=4 SV=1 - [Q83E67_COXBU]	51,2	7,49
Q83BB8	GatB/YqeY domain protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1594 PE=4 SV=1 - [Q83BB8_COXBU]	16,7	6,24
Q83C41	Protein GrpE OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=grpE PE=3 SV=1 - [GRPE_COXBU]	22,9	5,53
A9KDU3	Endopeptidase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=degP.1 PE=4 SV=1 - [A9KDU3_COXBN]	47,7	8,56
A9KFK6	Polyribonucleotide nucleotidyltransferase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=pnp PE=3 SV=1 - [PNP_COXBN]	76,3	5,53
A9KBR4	Elongation factor Ts OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=tsf PE=3 SV=1 - [EFTS_COXBN]	31,8	6,09
A9KBF9	ATP synthase subunit alpha OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=atpA PE=3 SV=1 - [ATPA_COXBN]	56,8	6,10
O85388	30S ribosomal protein S3 OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=rpsC PE=3 SV=2 - [RS3_COXBU]	25,6	9,95
Q83CQ8	Carbon storage regulator homolog 2 OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=csrA2 PE=3 SV=1 - [CSRA2_COXBU]	8,0	4,84
A9KEE7	30S ribosomal protein S16 OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=rpsP PE=3 SV=1 - [RS16_COXBN]	15,6	9,91
Q83DQ8	Dihydrolipoamide acetyltransferase component of pyruvate dehydrogenase complex OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0638 PE=3 SV=1 - [Q83DQ8_COXBU]	40,8	5,29
Q83C87	Malate dehydrogenase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=mdh PE=3 SV=1 - [MDH_COXBU]	35,4	5,22
A9KC13	Aconitate hydratase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=acnA PE=3 SV=2 - [A9KC13_COXBN]	101,3	6,09
A9KD44	Transcription termination/antitermination protein NusG OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=nusG PE=3 SV=2 - [A9KD44_COXBN]	21,7	7,49
A9KF68	Carboxy-terminal processing protease OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_0449 PE=3 SV=1 - [A9KF68_COXBN]	49,6	8,82
A9KET8	Hypothetical exported protein OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_1998 PE=4 SV=2 - [A9KET8_COXBN]	18,3	9,25
A9KCU3	Aspartate aminotransferase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=aspC PE=3 SV=2 - [A9KCU3_COXBN]	46,4	6,86
Q83D25	Hypothetical cytosolic protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0921 PE=4 SV=1 - [Q83D25_COXBU]	11,8	6,93
A9KBF7	ATP synthase subunit beta OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=atpD PE=3 SV=1 - [ATPB_COXBN]	50,4	5,10
Q83F83	Rhodanese-related sulfurtransferase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0065 PE=4 SV=1 - [Q83F83_COXBU]	14,1	5,58
A9KGB5	Integration host factor subunit alpha OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=ihfA PE=3 SV=1 - [IHFA_COXBN]	11,6	9,70
A9KD20	50S ribosomal protein L24 OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=rplX PE=3 SV=1 - [RL24_COXBN]	11,8	10,05
A9KCG2	Short chain dehydrogenase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_1086 PE=3 SV=1 - [A9KCG2_COXBN]	25,6	7,94
P51054	Succinate dehydrogenase flavoprotein subunit OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=sdhA PE=3 SV=1 - [SDHA_COXBU]	65,4	7,15
P53592	Succinyl-CoA ligase [ADP-forming] subunit beta OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=sucC PE=3 SV=2 - [SUCC_COXBU]	42,3	5,68
Q83ET3	50S ribosomal protein L1 OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=rplA PE=3 SV=1 - [RL1_COXBU]	24,7	9,64
Q83ES4	50S ribosomal protein L3 OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=rplC PE=3 SV=1 - [RL3_COXBU]	23,5	9,86
Q83CH9	Enhanced entry protein enhC, tetratricopeptide repeat family OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1136 PE=4 SV=1 - [Q83CH9_COXBU]	117,7	9,33
Q83EE0	50S ribosomal protein L21 OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=rplU PE=3 SV=2 - [RL21_COXBU]	12,8	9,70
Q83ET4	50S ribosomal protein L11 OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=rplK PE=3 SV=1 - [RL11_COXBU]	15,5	9,67
Q83C68	D-alanyl-D-alanine serine-type carboxypeptidase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1261 PE=3 SV=1 - [Q83C68_COXBU]	46,3	9,33

Accession	Beschreibung	MW [kDa]	calc. pI
Q83BC2	Hypothetical membrane associated protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1589 PE=4 SV=1 - [Q83BC2_COXBU]	11,1	8,22
A9KGT8	Peptidoglycan-associated lipoprotein OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_2018 PE=3 SV=2 - [A9KGT8_COXBN]	21,3	9,52
P45680	Universal stress protein A homolog 2 OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=uspA2 PE=1 SV=1 - [USPA2_COXBU]	15,8	7,12
A9KDJ4	IcmX OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=icmX PE=4 SV=1 - [A9KDJ4_COXBN]	41,3	6,40
Q83E02	Uncharacterized protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0535 PE=4 SV=1 - [Q83E02_COXBU]	36,0	9,89
A9KCP3	PhoH-like protein OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_1495 PE=4 SV=1 - [A9KCP3_COXBN]	36,7	6,21
A9KF12	50S ribosomal protein L25 OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=rplY PE=3 SV=1 - [RL25_COXBN]	26,5	5,06
Q83ED0	Hypothetical exported protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0395 PE=4 SV=1 - [Q83ED0_COXBU]	24,5	8,87
Q83CE9	Small heat shock protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1169 PE=3 SV=1 - [Q83CE9_COXBU]	17,2	5,88
A9KEY9	Elongation factor P OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=efp PE=3 SV=1 - [EFP_COXBN]	21,0	5,99
A9KD07	30S ribosomal protein S4 OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=rpsD PE=3 SV=1 - [RS4_COXBN]	23,7	9,94
Q820W1	Membrane protease family, stomatin/prohibitin homolog OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1482 PE=4 SV=1 - [Q820W1_COXBU]	28,4	5,73
Q83AD5	RNA polymerase-binding transcription factor DksA OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=dksA PE=3 SV=1 - [Q83AD5_COXBU]	16,9	5,50
Q83E68	Acetyltransferase component of pyruvate dehydrogenase complex OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=pdhC PE=3 SV=1 - [Q83E68_COXBU]	47,9	6,21
Q83ES5	30S ribosomal protein S10 OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=rpsJ PE=3 SV=1 - [RS10_COXBU]	12,6	9,63
A9KBN4	Serine hydroxymethyltransferase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=glyA PE=3 SV=1 - [GLYA_COXBN]	45,8	6,62
A9KD19	50S ribosomal protein L5 OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=rplE PE=3 SV=1 - [RL5_COXBN]	20,7	9,76
Q83BS0	Transcription termination/antitermination protein NusA OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=nusA PE=1 SV=1 - [NUSA_COXBU]	56,2	4,67
Q83EP4	Single-stranded DNA-binding protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=ssb PE=1 SV=1 - [SSB_COXBU]	17,4	5,91
Q83EQ9	30S ribosomal protein S5 OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=rpsE PE=3 SV=1 - [RS5_COXBU]	17,5	9,80
Q83BY5	ATP-dependent zinc metalloprotease FtsH OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=ftsH PE=3 SV=1 - [Q83BY5_COXBU]	71,6	6,67
Q83ER2	30S ribosomal protein S8 OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=rpsH PE=3 SV=1 - [RS8_COXBU]	14,6	9,35
Q83E75	Adenylate kinase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=adk PE=3 SV=1 - [KAD_COXBU]	25,8	6,81
A9KF93	Acetyl-coenzyme A carboxylase carboxyl transferase subunit alpha OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=accA PE=3 SV=1 - [ACCA_COXBN]	35,4	6,65
Q83A79	Hypothetical exported protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_2029 PE=4 SV=1 - [Q83A79_COXBU]	24,4	9,63
A9KE83	Protein translocase subunit OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=yajC PE=4 SV=1 - [A9KE83_COXBN]	12,5	9,52
Q83FC0	Ribosome-associated factor Y OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0020 PE=4 SV=2 - [Q83FC0_COXBU]	21,1	6,96
Q83D04	Sulfurtransferase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0943 PE=4 SV=2 - [Q83D04_COXBU]	16,6	8,51
Q83BI8	Glutaredoxin OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=grxC PE=4 SV=1 - [Q83BI8_COXBU]	9,9	6,70
Q83ET2	50S ribosomal protein L10 OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=rplJ PE=3 SV=1 - [RL10_COXBU]	19,1	9,26
A9KCX2	Acyl carrier protein OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=acpP PE=3 SV=1 - [A9KCX2_COXBN]	9,3	4,17
A9KE61	Carboxymethylenebutenolide OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_1219 PE=4 SV=2 - [A9KE61_COXBN]	29,0	6,68
A9KD80	Uncharacterized protein OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_2124 PE=4 SV=1 - [A9KD80_COXBN]	9,4	8,47
Q83DR7	Inorganic pyrophosphatase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=ppa PE=1 SV=1 - [Q83DR7_COXBU]	19,6	5,31
Q83EL5	Translation initiation inhibitor OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0304 PE=4 SV=2 - [Q83EL5_COXBU]	16,4	8,34
Q45966	Protein ScvA OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=scvA PE=1 SV=1 - [SCVA_COXBU]	3,6	12,13
Q83CL9	Hypothetical exported protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1095 PE=4 SV=2 - [Q83CL9_COXBU]	20,2	7,33

Accession	Beschreibung	MW [kDa]	calc. pI
A9KFL5	30S ribosomal protein S6 OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=rpsF PE=3 SV=1 - [RS6_COXBN]	14,4	7,66
A9KC32	Outer membrane protein assembly factor BamA OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=yaeT PE=3 SV=1 - [A9KC32_COXBN]	90,7	9,54
Q83AV6	Probable GTP-binding protein EngB OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=engB PE=3 SV=1 - [ENGB_COXBU]	23,1	8,09
Q83E45	Ribonuclease E OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=rne PE=3 SV=1 - [Q83E45_COXBU]	80,3	9,28
A9KET3	Transcriptional regulator MraZ OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=mraZ PE=3 SV=1 - [MRAZ_COXBN]	17,3	5,39
A9KEB2	Arginine-binding protein OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=artI PE=4 SV=1 - [A9KEB2_COXBN]	29,7	9,19
Q83ES8	30S ribosomal protein S7 OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=rpsG PE=3 SV=3 - [RS7_COXBU]	21,3	10,27
Q83AE7	(2R)-phospho-3-sulfolactate synthase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1954 PE=4 SV=1 - [Q83AE7_COXBU]	33,3	5,50
Q83AY0	Stringent starvation protein A homolog OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=sspA PE=1 SV=1 - [SSPA_COXBU]	24,4	5,82
Q83B86	IcmE OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=icmE PE=4 SV=2 - [Q83B86_COXBU]	106,5	9,01
A9KGQ8	Chaperone protein HtpG OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=htpG PE=3 SV=1 - [HTPG_COXBN]	72,8	5,34
Q83DF7	Response regulator OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=gacA.2 PE=4 SV=1 - [Q83DF7_COXBU]	24,2	9,11
A9KEA2	Phosphate acyltransferase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=plsX PE=3 SV=1 - [PLSX_COXBN]	37,5	8,97
Q83D54	Thiol:disulfide interchange protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=dsbA PE=4 SV=2 - [Q83D54_COXBU]	21,8	9,83
Q83F06	Protein translocase subunit SecA OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=secA PE=3 SV=1 - [SECA_COXBU]	103,8	6,00
A9KD26	50S ribosomal protein L22 OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=rplV PE=3 SV=1 - [RL22_COXBN]	12,6	9,76
Q83EI2	Membrane alanine aminopeptidase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=pepN PE=4 SV=2 - [Q83EI2_COXBU]	103,0	6,48
B5QSF7	Uncharacterized protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1764a PE=4 SV=1 - [B5QSF7_COXBU]	13,5	8,85
A9KFF3	GTP cyclohydrolase 1 OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=folE PE=3 SV=1 - [GCH1_COXBN]	20,8	8,98
A9KGZ9	Universal stress protein OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_2080 PE=3 SV=1 - [A9KGZ9_COXBN]	15,7	6,58
P51053	Succinate dehydrogenase iron-sulfur subunit OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=sdhB PE=3 SV=1 - [SDHB_COXBU]	26,8	6,92
Q83FA1	Outer membrane protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0045 PE=4 SV=1 - [Q83FA1_COXBU]	21,1	10,87
A9KDH7	Enolase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=eno PE=3 SV=1 - [ENO_COXBN]	46,6	4,82
A9KPV6	Nucleoside diphosphate kinase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=ndk PE=3 SV=1 - [NDK_COXBN]	15,4	6,80
A9KBU7	Peptidase, M16 family OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_0217 PE=3 SV=2 - [A9KBU7_COXBN]	51,9	6,65
A9KCN5	Enoyl-CoA hydratase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_1487 PE=4 SV=2 - [A9KCN5_COXBN]	75,7	9,20
Q83E37	3-oxoacyl-[acyl-carrier-protein] synthase 2 OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=fabF PE=1 SV=1 - [FABF_COXBU]	44,0	5,74
A9KFX8	Short chain dehydrogenase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_1365 PE=3 SV=1 - [A9KFX8_COXBN]	29,1	7,44
A9KBU8	Non-proteolytic protein, peptidase family M16 OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_0218 PE=3 SV=1 - [A9KBU8_COXBN]	48,2	9,19
Q83EX7	Tyrosine--tRNA ligase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=tyrS PE=3 SV=1 - [SYY_COXBU]	45,8	6,68
A9KBE3	Oligopeptidase A OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=prlC PE=3 SV=1 - [A9KBE3_COXBN]	78,2	6,47
Q83DZ3	LemA OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=lemA PE=4 SV=2 - [Q83DZ3_COXBU]	24,7	9,04
Q83BL1	Pyridoxine 5'-phosphate synthase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=pxdJ PE=3 SV=1 - [PDXJ_COXBU]	26,0	5,87
Q83F92	Type I secretion outer membrane protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0056 PE=4 SV=1 - [Q83F92_COXBU]	68,6	9,63
A9KBL1	NADH-quinone oxidoreductase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=nuoG PE=3 SV=1 - [A9KBL1_COXBN]	87,6	5,72
Q83E15	5-methylthioadenosine/S-adenosylhomocysteine deaminase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=mtaD PE=3 SV=2 - [Q83E15_COXBU]	53,2	6,28
A9KED2	Pyruvate dehydrogenase E1 component OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=aceE PE=4 SV=1 - [A9KED2_COXBN]	99,7	6,25

Accession	Beschreibung	MW [kDa]	calc. pI
A9KBN6	N utilization substance protein B homolog OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=nusB PE=3 SV=1 - [NUSB_COXBN]	15,9	6,01
A9KEF0	50S ribosomal protein L19 OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=rplS PE=3 SV=1 - [RL19_COXBN]	13,3	10,78
Q83C53	Thiol-disulfide isomerase and thioredoxin OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1278 PE=4 SV=1 - [Q83C53_COXBU]	20,7	5,25
Q83CZ5	Response regulator OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=gacA.3 PE=4 SV=1 - [Q83CZ5_COXBU]	24,1	9,52
A9KD30	50S ribosomal protein L4 OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=rplD PE=3 SV=1 - [RL4_COXBN]	22,4	9,95
A9KB10	Glutamyl-tRNA(Gln) amidotransferase subunit A OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=gatA PE=3 SV=1 - [GATA_COXBN]	52,5	6,58
Q83AQ8	Superoxide dismutase [Cu-Zn] OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=sodC PE=3 SV=2 - [Q83AQ8_COXBU]	20,8	9,26
A9KD12	50S ribosomal protein L15 OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=rplO PE=3 SV=1 - [RL15_COXBN]	15,3	11,25
Q83B19	Protein-export protein SecB OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=secB PE=3 SV=1 - [SECB_COXBU]	18,4	4,60
Q83EP5	Enoyl-[acyl-carrier-protein] reductase [NADH] OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=fabV PE=3 SV=1 - [FABV_COXBU]	44,8	6,09
Q83A41	Chorismate mutase family protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_2070 PE=4 SV=1 - [Q83A41_COXBU]	15,6	9,83
Q83E58	Bacterial DNA-binding protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0473 PE=4 SV=2 - [Q83E58_COXBU]	14,3	10,77
Q83DP8	6,7-dimethyl-8-ribityllumazine synthase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=ribH PE=1 SV=1 - [RISB_COXBU]	16,6	7,24
P59753	30S ribosomal protein S13 OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=rpsM PE=3 SV=1 - [RS13_COXBU]	13,4	10,92
A9KGD6	Inosine-5'-monophosphate dehydrogenase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=guaB PE=3 SV=1 - [A9KGD6_COXBN]	52,7	8,09
Q83EF3	Hypothetical membrane associated protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0370 PE=4 SV=1 - [Q83EF3_COXBU]	7,4	10,95
A9KE65	Curved DNA-binding protein OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=cbpA PE=3 SV=1 - [CBPA_COXBN]	34,9	7,53
B5QS96	Uncharacterized protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0516a PE=4 SV=1 - [B5QS96_COXBU]	12,9	8,37
A9KFP0	Glycine-rich RNA-binding protein OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_1274 PE=4 SV=2 - [A9KFP0_COXBN]	12,2	9,82
A9KD08	30S ribosomal protein S11 OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=rpsK PE=3 SV=1 - [RS11_COXBN]	13,5	11,25
Q83B40	Spermidine N1-acetyltransferase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=speG PE=1 SV=1 - [Q83B40_COXBU]	20,1	6,23
A9KFQ7	Succinate-semialdehyde dehydrogenase (NADP+) OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_1292 PE=3 SV=2 - [A9KFQ7_COXBN]	50,1	6,74
Q83E31	Glutamine synthetase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=glnA PE=3 SV=1 - [Q83E31_COXBU]	39,6	5,54
A9KBP3	Citrate synthase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=gltA PE=3 SV=1 - [A9KBP3_COXBN]	48,6	7,61
A9KE05	Enhanced entry protein OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=enhB.1 PE=4 SV=2 - [A9KE05_COXBN]	19,3	8,56
Q83DJ0	Lon protease OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=lon PE=2 SV=1 - [Q83DJ0_COXBU]	91,6	8,78
A9KFP6	Outer-membrane lipoprotein carrier protein OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=lolA PE=3 SV=1 - [LOLA_COXBN]	23,8	10,04
A9KB11	Aspartyl/glutamyl-tRNA(Asn/Gln) amidotransferase subunit B OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=gatB PE=3 SV=1 - [GATB_COXBN]	53,4	5,59
A9KCX3	3-oxoacyl-[acyl-carrier protein] reductase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=fabG PE=3 SV=1 - [A9KCX3_COXBN]	26,3	7,77
Q83AP3	dTDP-4-dehydrohamnose 3,5-epimerase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=rfbC PE=4 SV=1 - [Q83AP3_COXBU]	21,9	7,25
A9KBV6	Pyruvate kinase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=pyk PE=3 SV=1 - [A9KBV6_COXBN]	53,1	8,18
A9KBE7	NAD(P) transhydrogenase alpha subunit OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=pntAA PE=4 SV=2 - [A9KBE7_COXBN]	45,2	8,66
Q83BS7	17 kDa common-antigen OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1425 PE=4 SV=1 - [Q83BS7_COXBU]	15,9	9,77
A9KDS6	ATP-dependent Clp protease proteolytic subunit OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=clpP PE=3 SV=1 - [CLPP_COXBN]	21,6	6,28
A9KF09	UDP-glucose 4-epimerase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_0067 PE=4 SV=2 - [A9KF09_COXBN]	39,4	6,65
Q83CL8	Fumarate hydratase class II OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=fumC PE=3 SV=2 - [FUMC_COXBU]	49,8	6,70
P51056	2-oxoglutarate dehydrogenase E1 component OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=sucA PE=3 SV=3 - [ODO1_COXBU]	106,7	7,65

Accession	Beschreibung	MW [kDa]	calc. pI
A9KFR9	Hypothetical membrane spanning protein OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_1305 PE=4 SV=1 - [A9KFR9_COXBN]	21,8	10,07
A9KFS5	NAD-specific glutamate dehydrogenase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_1311 PE=4 SV=2 - [A9KFS5_COXBN]	186,5	7,20
Q83EM7	Phosphopantetheine adenylyltransferase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=coaD PE=1 SV=1 - [COAD_COXBU]	18,0	6,68
A9KEB5	3-deoxy-manno-octulosonate cytidyltransferase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=kdsB PE=3 SV=3 - [KDSB_COXBN]	28,0	5,15
A9KC49	Bifunctional protein PutA OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=putA PE=3 SV=1 - [A9KC49_COXBN]	116,4	6,81
Q83DM2	NAD dependent epimerase/dehydratase family OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0681 PE=4 SV=1 - [Q83DM2_COXBU]	33,5	5,83
Q83CP5	Hypothetical cytosolic protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1064 PE=4 SV=1 - [Q83CP5_COXBU]	11,0	8,65
A9KDI4	CBS domain-containing protein OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_0333 PE=4 SV=1 - [A9KDI4_COXBN]	22,3	8,18
A9KCP9	Uncharacterized protein OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_1501 PE=4 SV=2 - [A9KCP9_COXBN]	15,2	7,61
P53591	Succinyl-CoA ligase [ADP-forming] subunit alpha OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=sucD PE=3 SV=2 - [SUCD_COXBU]	30,6	5,59
Q83DL2	Response regulator OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=gacA.1 PE=4 SV=1 - [Q83DL2_COXBU]	23,6	9,00
A9KBM1	Translation initiation factor IF-2 OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=infB PE=3 SV=1 - [IF2_COXBN]	88,5	6,93
A9KG10	50S ribosomal protein L31 OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=rpME PE=3 SV=1 - [RL31_COXBN]	9,1	9,22
A9KCB2	Nucleotide-sugar aminotransferase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_0710 PE=3 SV=2 - [A9KCB2_COXBN]	43,3	6,52
Q83A78	S-adenosylmethionine synthase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=metK PE=3 SV=1 - [METK_COXBU]	42,8	5,83
Q83DN1	2,3,4,5-tetrahydropyridine-2,6-dicarboxylate N-succinyltransferase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=dapD PE=3 SV=1 - [DAPD_COXBU]	29,8	7,52
A9KD13	50S ribosomal protein L30 OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=rpMD PE=3 SV=1 - [RL30_COXBN]	7,3	9,25
A9KBY0	50S ribosomal protein L13 OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=rplM PE=3 SV=1 - [RL13_COXBN]	15,8	9,99
A9KC35	3-hydroxyacyl-[acyl-carrier-protein] dehydratase FabZ OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=fabZ PE=3 SV=1 - [FABZ_COXBN]	16,0	9,33
Q83C56	Starvation sensing protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=rspA PE=4 SV=1 - [Q83C56_COXBU]	45,4	6,15
Q83BU6	Hypothetical exported protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1404 PE=4 SV=1 - [Q83BU6_COXBU]	12,2	8,75
A9KD36	30S ribosomal protein S12 OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=rpsL PE=3 SV=1 - [RS12_COXBN]	13,7	11,37
Q83CQ4	Protein RecA OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=recA PE=3 SV=1 - [RECA_COXBU]	37,1	6,10
A9KFM7	Aspartate-semialdehyde dehydrogenase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=asd PE=3 SV=1 - [A9KFM7_COXBN]	37,3	5,68
A9KGR1	Outer membrane protein OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_1774 PE=4 SV=1 - [A9KGR1_COXBN]	24,8	9,86
A9KB86	Hypothetical exported protein OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_0100 PE=4 SV=1 - [A9KB86_COXBN]	24,7	9,20
A9KH30	ATP-dependent protease subunit HslV OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=hslV PE=3 SV=1 - [HSLV_COXBN]	19,6	9,26
A9KDY8	PhnB OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=phnB PE=4 SV=1 - [A9KDY8_COXBN]	17,4	6,70
Q83F46	Peptidase, M20A family OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0103 PE=4 SV=1 - [Q83F46_COXBU]	52,9	5,53
Q83EQ1	50S ribosomal protein L17 OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=rplQ PE=3 SV=1 - [RL17_COXBU]	14,5	10,13
A9KGP1	Phosphoribosylamine-glycine ligase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=purD PE=3 SV=2 - [A9KGP1_COXBN]	47,6	6,70
Q83AN5	Hypothetical exported protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1847 PE=4 SV=1 - [Q83AN5_COXBU]	8,9	10,29
Q83B00	Biotin carboxyl carrier protein of acetyl-CoA carboxylase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=accB PE=4 SV=1 - [Q83B00_COXBU]	16,9	4,98
A9KBZ1	Integration host factor subunit beta OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=ihfB PE=3 SV=1 - [A9KBZ1_COXBN]	13,0	8,97
A9KGC0	Translation initiation factor IF-3 OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=infC PE=3 SV=1 - [A9KGC0_COXBN]	19,4	9,92
Q83CJ1	Chaperone modulatory protein CbpM OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=cbpM PE=3 SV=1 - [CBPM_COXBU]	12,4	6,32
A9KEU9	DNA polymerase III subunit beta OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=dnaN PE=4 SV=1 - [A9KEU9_COXBN]	41,7	5,81

Accession	Beschreibung	MW [kDa]	calc. pI
A9KD27	30S ribosomal protein S19 OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=rpsS PE=3 SV=1 - [RS19_COXBN]	10,8	10,43
Q83BT4	Transcriptional repressor NrdR OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=nrdR PE=3 SV=1 - [NRDR_COXBU]	18,6	8,79
Q83DQ7	Pyruvate dehydrogenase E1 component beta subunit OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0639 PE=4 SV=1 - [Q83DQ7_COXBU]	35,5	6,46
Q83CA6	4-hydroxy-tetrahydronicotinamide synthase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=dapA PE=3 SV=1 - [DAPA_COXBU]	31,6	5,50
Q83B43	2-dehydro-3-deoxyphosphogluconate aldolase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=kdsA PE=3 SV=1 - [KDSA_COXBU]	30,5	6,40
Q83CL7	Alpha-acetolactate decarboxylase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=aldC PE=4 SV=1 - [Q83CL7_COXBU]	29,1	9,35
A9KG28	Alanine--tRNA ligase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=alaS PE=3 SV=1 - [SYA_COXBN]	97,6	6,74
A9KDE5	Phosphoenolpyruvate carboxykinase [ATP] OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=pckA PE=3 SV=1 - [PCKA_COXBN]	56,7	6,30
Q83DQ5	Leucine dehydrogenase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0641 PE=3 SV=2 - [Q83DQ5_COXBU]	42,3	6,76
A9KE78	Enhanced entry protein OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=enhA1 PE=4 SV=2 - [A9KE78_COXBN]	27,4	8,75
Q83AQ1	Ribose-phosphate pyrophosphokinase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=prs PE=3 SV=1 - [KPRS_COXBU]	35,2	6,19
Q83BU9	Enhanced entry protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=enhA.5 PE=4 SV=1 - [Q83BU9_COXBU]	19,4	10,15
A9KD28	50S ribosomal protein L2 OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=rplB PE=3 SV=1 - [RL2_COXBN]	30,4	11,21
Q83ER7	30S ribosomal protein S17 OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=rpsQ PE=3 SV=1 - [RS17_COXBU]	10,3	10,24
A9KEG1	Lysine--tRNA ligase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=lysS PE=3 SV=1 - [SYK_COXBN]	57,7	6,46
A9KFR8	Phosphoribosylaminoimidazole-succinocarboxamide synthase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=purC PE=3 SV=1 - [A9KFR8_COXBN]	27,5	6,55
A9KCL5	Pyridoxine/pyridoxamine 5'-phosphate oxidase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=pdxH PE=3 SV=1 - [A9KCL5_COXBN]	23,6	7,12
Q83BV3	Uridylate kinase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=pyrH PE=3 SV=1 - [PYRH_COXBU]	26,3	8,98
A9KFL6	30S ribosomal protein S18 OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=rpsR PE=3 SV=1 - [RS18_COXBN]	8,5	9,61
A9KF44	Aspartate--tRNA(Asp/Asn) ligase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=aspS PE=3 SV=1 - [SYDND_COXBN]	66,7	6,39
Q83A31	Uroporphyrin-III C-methyltransferase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_2080 PE=4 SV=2 - [Q83A31_COXBU]	35,6	7,08
A9KFQ0	Translation initiation factor IF-1 OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=infA PE=3 SV=1 - [IF1_COXBN]	9,3	9,13
Q83BX1	Hypothetical exported protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1366 PE=4 SV=1 - [Q83BX1_COXBU]	12,3	8,75
Q83BT6	Uncharacterized HTH-type transcriptional regulator CBU_1416 OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1416 PE=1 SV=1 - [Y1416_COXBU]	24,3	7,43
Q83C93	Oligoribonuclease OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=orn PE=1 SV=1 - [ORN_COXBU]	21,0	6,09
A9KCN9	Cytosol aminopeptidase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_1491 PE=4 SV=1 - [A9KCN9_COXBN]	50,9	5,82
Q45918	Orotate phosphoribosyltransferase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=pyrE PE=3 SV=1 - [PYRE_COXBU]	23,5	7,17
Q83F12	Cell division protein FtsZ OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=ftsZ PE=1 SV=1 - [FTSZ_COXBU]	40,7	4,73
A9KD54	Peptidase, C40 family OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_1881 PE=4 SV=1 - [A9KD54_COXBN]	60,1	6,77
Q83E05	COME operon protein 1 OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0532 PE=4 SV=2 - [Q83E05_COXBU]	13,5	10,46
Q83AU4	Transketolase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=tkt PE=3 SV=2 - [Q83AU4_COXBU]	74,4	5,78
Q83F40	2-amino-3-ketobutyrate coenzyme A ligase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=kbl PE=1 SV=1 - [Q83F40_COXBU]	43,3	6,20
A9KCF0	Isovaleryl-CoA dehydrogenase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_1074 PE=3 SV=1 - [A9KCF0_COXBN]	42,4	6,15
Q83BB6	RNA polymerase sigma factor RpoD OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=rpoD PE=1 SV=1 - [RPOD_COXBU]	79,5	9,11
Q83BQ2	Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1451 PE=4 SV=1 - [Q83BQ2_COXBU]	58,7	9,28
A9KF85	Glycerol-3-phosphate dehydrogenase [NAD(P)+] OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=gpsA PE=3 SV=1 - [GPDA_COXBN]	36,0	7,01
Q83F59	Protein TolB OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=tolB PE=1 SV=1 - [TOLB_COXBU]	47,8	8,56

Accession	Beschreibung	MW [kDa]	calc. pI
A9KEA1	3-oxoacyl-[acyl-carrier-protein] synthase 3 OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=fabH PE=3 SV=1 - [FABH_COXBN]	34,6	6,46
Q83AA3	N5-carboxyaminoimidazole ribonucleotide mutase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=purE PE=1 SV=1 - [Q83AA3_COXBU]	17,2	8,02
Q83CV4	Adenylosuccinate synthetase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=purA PE=3 SV=1 - [PURA_COXBU]	48,0	6,55
A9KFL9	Replicative DNA helicase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=dnaB PE=3 SV=1 - [A9KFL9_COXBN]	67,8	6,76
A9KD23	50S ribosomal protein L29 OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=rpmC PE=3 SV=1 - [RL29_COXBN]	7,7	10,27
Q83EL6	DNA-directed RNA polymerase subunit omega OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=rpoZ PE=3 SV=1 - [RPOZ_COXBU]	10,8	4,81
Q83A32	Uncharacterized protein CBU_2079 OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_2079 PE=1 SV=1 - [Y2079_COXBU]	14,3	8,46
Q83DR4	Uncharacterized protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0632 PE=4 SV=1 - [Q83DR4_COXBU]	11,9	4,77
A9KFP4	Serine--tRNA ligase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=serS PE=3 SV=1 - [SYS_COXBN]	48,1	6,23
Q83C38	NAD kinase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=nadK PE=3 SV=1 - [NADK_COXBU]	32,9	5,52
Q83AB8	Signal peptide peptidase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=sppA PE=4 SV=1 - [Q83AB8_COXBU]	35,1	8,25
Q83DW8	3-ketoacyl-CoA thiolase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0574 PE=3 SV=1 - [Q83DW8_COXBU]	47,0	8,29
Q83CT2	Nucleotidyltransferase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1021 PE=4 SV=1 - [Q83CT2_COXBU]	17,1	5,71
Q83C83	GTPase Der OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=der PE=3 SV=1 - [DER_COXBU]	49,7	9,23
Q83B06	Aminomethyltransferase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=gcvT PE=3 SV=1 - [GCST_COXBU]	40,3	7,11
A9KGA0	Outer membrane protein assembly factor BamE OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=omlA PE=3 SV=1 - [A9KGA0_COXBN]	13,0	9,80
A9KE37	Ribonuclease R OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=rnr PE=3 SV=2 - [A9KE37_COXBN]	86,7	9,14
A9KDU6	Outer membrane protein assembly factor BamD OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=comL PE=3 SV=2 - [A9KDU6_COXBN]	30,8	9,63
Q83DV5	Thiosulfate sulfurtransferase GlpE OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=glpE PE=3 SV=1 - [GLPE_COXBU]	12,4	6,18
Q83F63	Entericidin A OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0085 PE=4 SV=1 - [Q83F63_COXBU]	5,5	9,85
A9KEA0	Malonyl CoA-acyl carrier protein transacylase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=fabD PE=3 SV=1 - [A9KEA0_COXBN]	33,9	5,97
Q83AV8	ABC transporter ATP-binding protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1770 PE=3 SV=2 - [Q83AV8_COXBU]	49,0	4,93
A9KFZ6	Acetyl-coenzyme A carboxylase carboxyl transferase subunit beta OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=accD PE=3 SV=1 - [ACCD_COXBN]	32,2	7,33
A9KCE9	Acetyl-CoA acetyltransferase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_1073 PE=3 SV=1 - [A9KCE9_COXBN]	42,2	7,96
Q83FA3	Non-canonical purine NTP pyrophosphatase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0043 PE=1 SV=1 - [NTPA_COXBU]	21,8	4,79
A9KGD2	D-alanine--D-alanine ligase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=ddl PE=3 SV=1 - [DDL_COXBN]	41,2	6,06
Q83DM5	Phosphoheptose isomerase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0674 PE=4 SV=2 - [Q83DM5_COXBU]	21,8	7,15
A9KFK5	30S ribosomal protein S15 OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=rpsO PE=3 SV=1 - [RS15_COXBN]	10,3	10,43
Q83CE6	Uncharacterized protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1173 PE=4 SV=1 - [Q83CE6_COXBU]	13,7	9,03
A9KFM6	Chorismate synthase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=aroC PE=3 SV=1 - [A9KFM6_COXBN]	37,9	9,13
A9KGV2	Xaa-Pro aminopeptidase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_2033 PE=3 SV=2 - [A9KGV2_COXBN]	68,0	5,82
A9KEA3	50S ribosomal protein L32 OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=rpmF PE=3 SV=1 - [RL32_COXBN]	7,5	9,98
Q83DZ2	Endopeptidase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=htpX PE=3 SV=1 - [Q83DZ2_COXBU]	39,3	9,26
Q83C10	Threonine--tRNA ligase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=thrS PE=3 SV=1 - [SYT_COXBU]	73,7	6,40
A9KC82	Succinyl-diaminopimelate desuccinylase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=dapE PE=3 SV=1 - [DAPE_COXBN]	41,6	6,33
A9KGY8	Diaminopimelate epimerase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=dapF PE=1 SV=1 - [DAPF_COXBN]	30,1	6,54
Q83DI1	Arabinose 5-phosphate isomerase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0750 PE=3 SV=1 - [Q83DI1_COXBU]	34,5	7,28

Accession	Beschreibung	MW [kDa]	calc. pI
A9KD15	50S ribosomal protein L18 OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=rplR PE=3 SV=1 - [RL18_COXBN]	13,1	10,83
Q83BE4	Probable transcriptional regulatory protein CBU_1566 OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1566 PE=1 SV=1 - [Y1566_COXBU]	26,6	5,02
Q83CN3	Hypothetical cytosolic protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1078 PE=4 SV=1 - [Q83CN3_COXBU]	13,1	6,19
Q83D22	O-methyltransferase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0924 PE=1 SV=1 - [Q83D22_COXBU]	24,9	5,03
Q83BD2	NAD(P)H dehydrogenase (quinone) OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1579 PE=4 SV=1 - [Q83BD2_COXBU]	21,1	7,49
Q83A61	Tryptophanyl-tRNA synthetase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=trpS PE=4 SV=1 - [Q83A61_COXBU]	40,6	6,67
Q83C90	Transcriptional regulator, CopG family OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1238 PE=4 SV=1 - [Q83C90_COXBU]	9,8	9,79
Q83C15	Phenylalanine--tRNA ligase beta subunit OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=pheT PE=3 SV=1 - [SYFB_COXBU]	88,4	5,94
A9KGD5	GMP synthase [glutamine-hydrolyzing] OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=guaA PE=3 SV=1 - [GUAA_COXBN]	58,7	6,74
A9KE36	Sugar kinase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_1191 PE=3 SV=1 - [A9KE36_COXBN]	51,4	6,01
A9KBJ3	Glutamate--tRNA ligase 1 OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=gltX1 PE=3 SV=1 - [SYE1_COXBN]	52,7	6,48
Q83ES2	50S ribosomal protein L23 OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=rplW PE=3 SV=1 - [RL23_COXBU]	10,8	9,85
Q83AZ8	Ornithine cyclodeaminase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=arcB PE=4 SV=1 - [Q83AZ8_COXBU]	37,9	5,72
Q83ER3	30S ribosomal protein S14 OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=rpsN PE=3 SV=1 - [Q83ER3_COXBU]	11,6	11,02
H7C7E7	UDP-glucose 4-epimerase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0676 PE=4 SV=1 - [H7C7E7_COXBU]	37,7	5,76
Q83CM0	Acriflavin resistance periplasmic protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1094 PE=4 SV=1 - [Q83CM0_COXBU]	41,0	9,38
P59650	Deoxyhypusine synthase-like protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0721 PE=3 SV=1 - [DHSL_COXBU]	39,5	5,81
A9KBK8	NADH-quinone oxidoreductase chain E OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=nuoE PE=4 SV=1 - [A9KBK8_COXBN]	19,8	4,94
A9KD24	50S ribosomal protein L16 OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=rplP PE=3 SV=1 - [RL16_COXBN]	15,5	11,12
A9KD21	50S ribosomal protein L14 OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=rplN PE=3 SV=1 - [RL14_COXBN]	13,5	10,96
A9KBK9	NADH-quinone oxidoreductase chain F OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=nuoF PE=4 SV=1 - [A9KBK9_COXBN]	46,5	7,17
A9KF08	Homoserine dehydrogenase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_0066 PE=4 SV=1 - [A9KF08_COXBN]	46,4	6,77
Q83AZ9	Biotin carboxylase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=accC PE=4 SV=1 - [Q83AZ9_COXBU]	49,2	6,86
Q83DE2	Adenosine 5'-monophosphoramidase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0796 PE=4 SV=1 - [Q83DE2_COXBU]	12,5	6,79
A9KD16	50S ribosomal protein L6 OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=rplF PE=3 SV=1 - [RL6_COXBN]	19,2	10,11
A9KEC6	Purine/pyrimidine phosphoribosyl transferase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_1608 PE=4 SV=1 - [A9KEC6_COXBN]	24,0	7,94
Q83AB4	Antitoxin OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=relB PE=3 SV=1 - [Q83AB4_COXBU]	9,6	9,76
Q83AX3	Uncharacterized protein CBU_1754 OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1754 PE=1 SV=1 - [Y1754_COXBU]	22,4	5,10
A9KBY1	30S ribosomal protein S9 OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=rpsI PE=3 SV=1 - [RS9_COXBN]	15,3	11,22
Q83CJ3	Enhanced entry protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=enhA.3 PE=4 SV=2 - [Q83CJ3_COXBU]	28,7	9,14
P39916	Thioredoxin reductase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=trxB PE=3 SV=2 - [TRXB_COXBU]	34,6	6,40
Q83B28	Transcriptional regulator OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1691 PE=4 SV=1 - [Q83B28_COXBU]	12,2	10,14
Q83EV3	Glutamate--tRNA ligase 1 OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=gltX1 PE=3 SV=1 - [SYE1_COXBU]	53,7	7,97
Q83AF4	ATP synthase epsilon chain OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=atpC PE=3 SV=1 - [ATPE_COXBU]	15,3	6,58
A9KEJ8	50S ribosomal protein L27 OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=rpma PE=3 SV=1 - [RL27_COXBN]	10,1	10,78
Q83E35	Thymidylate kinase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=tmk PE=3 SV=2 - [KTHY_COXBU]	25,1	6,93
Q820X2	GTP pyrophosphokinase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=spoT PE=3 SV=1 - [Q820X2_COXBU]	80,1	9,54

Accession	Beschreibung	MW [kDa]	calc. pI
Q83EK1	Enhanced entry protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=enhA.2 PE=4 SV=1 - [Q83EK1_COXBU]	23,0	6,30
H7C7E1	Methyltransferase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0691 PE=4 SV=1 - [H7C7E1_COXBU]	46,5	6,30
Q83AU6	Phosphoglycerate kinase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=pgk PE=1 SV=1 - [PGK_COXBU]	42,3	6,58
Q83A39	Hypothetical exported protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_2072 PE=4 SV=1 - [Q83A39_COXBU]	18,4	9,28
Q83FC3	Deoxyribose-phosphate aldolase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=deoC PE=4 SV=1 - [Q83FC3_COXBU]	26,2	6,76
Q83FC4	Purine nucleoside phosphorylase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=xapA PE=3 SV=1 - [Q83FC4_COXBU]	30,1	6,86
A9KBT7	Glycine--tRNA ligase beta subunit OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=glyS PE=3 SV=1 - [SYGB_COXBN]	77,8	7,75
H7C7F7	dTDP-4-dehydro-6-deoxy-D-glucose 4-aminotransferase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0697 PE=3 SV=1 - [H7C7F7_COXBU]	43,5	6,98
Q83CP9	Segregation and condensation protein B homolog OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=scpB PE=1 SV=1 - [SCPBL_COXBU]	23,7	4,79
Q83CR7	Cytochrome c oxidase polypeptide II OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=cyoA PE=4 SV=1 - [Q83CR7_COXBU]	34,2	8,63
A9KG00	Amidophosphoribosyltransferase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=purF PE=3 SV=1 - [A9KG00_COXBN]	56,0	6,34
A9KDI1	RNA polymerase sigma factor RpoS OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=rpoS PE=3 SV=1 - [A9KDI1_COXBN]	40,5	9,77
Q83EI3	DNA-binding protein Fis OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=fis PE=4 SV=1 - [Q83EI3_COXBU]	11,6	6,74
A9KF07	Protoporphyrinogen oxidase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_0065 PE=4 SV=1 - [A9KF07_COXBN]	52,2	8,15
A9KC93	Bifunctional protein HldE OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_0691 PE=4 SV=1 - [A9KC93_COXBN]	58,4	5,81
Q83AL2	Ribulose-phosphate 3-epimerase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=rpe PE=3 SV=2 - [Q83AL2_COXBU]	25,2	6,65
A9KCE8	Methylcrotonyl-CoA carboxylase carboxyl transferase subunit OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_1072 PE=4 SV=2 - [A9KCE8_COXBN]	61,0	7,71
B5QSG2	Uncharacterized protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1847b PE=4 SV=1 - [B5QSG2_COXBU]	13,5	8,47
Q83F42	Lipoprotein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0109 PE=1 SV=1 - [Q83F42_COXBU]	28,9	9,32
A9KC76	Uncharacterized protein OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_0668 PE=4 SV=1 - [A9KC76_COXBN]	16,0	4,88
A9KEH1	Polysaccharide deacetylase family OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_1653 PE=4 SV=1 - [A9KEH1_COXBN]	32,5	9,67
A9KC59	Pyruvate dehydrogenase E1 component alpha subunit OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=pdhA PE=4 SV=1 - [A9KC59_COXBN]	41,0	5,50
Q83AK2	Queuosine biosynthesis protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=queD PE=4 SV=1 - [Q83AK2_COXBU]	21,8	7,43
A9KF13	Peptidyl-tRNA hydrolase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=pth PE=3 SV=1 - [PTH_COXBN]	20,8	9,20
Q83EM3	Phosphomannomutase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0294 PE=3 SV=2 - [Q83EM3_COXBU]	52,1	6,48
Q83AA5	DNA topoisomerase 1 OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=topA PE=3 SV=1 - [Q83AA5_COXBU]	87,2	8,44
A9KGU5	Proline--tRNA ligase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=proS PE=3 SV=1 - [SYP_COXBN]	63,3	6,06
A9KCT5	3-phosphoshikimate 1-carboxyvinyltransferase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=aroA PE=3 SV=1 - [ARO_A_COXBN]	46,4	6,65
A9KBF4	Bifunctional protein GlmU OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=glmU PE=3 SV=1 - [GLMU_COXBN]	49,3	7,75
A9KFW8	Acyl-CoA hydrolase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_1354 PE=4 SV=1 - [A9KFW8_COXBN]	18,6	9,70
Q83BQ3	Triosephosphate isomerase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=tpiA PE=3 SV=1 - [TPIS_COXBU]	28,2	6,64
Q45920	Deoxyuridine 5'-triphosphate nucleotidohydrolase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=dut PE=1 SV=1 - [DUT_COXBU]	16,2	5,78
Q83CX9	Hypothetical cytosolic protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0972 PE=4 SV=1 - [Q83CX9_COXBU]	26,6	5,74
Q83F27	UDP-N-acetylmuramoyl-tripeptide--D-alanyl-D-alanine ligase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=murF PE=3 SV=1 - [Q83F27_COXBU]	47,7	7,37
Q83CA5	2-dehydro-3-deoxygluconokinase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=kdgK PE=4 SV=1 - [Q83CA5_COXBU]	34,4	6,55
A9KDH9	5'-nucleotidase SurE OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=surE PE=3 SV=1 - [SURE_COXBN]	28,0	5,60
A9KBI9	Non-proteolytic membrane spanning protein, peptidase family S49 OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_0527 PE=4 SV=1 - [A9KBI9_COXBN]	49,4	9,41

Accession	Beschreibung	MW [kDa]	calc. pI
A9KGB7	Phenylalanine--tRNA ligase alpha subunit OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=pheS PE=3 SV=1 - [SYFA_COXBN]	37,8	7,56
A9KBJ2	Cysteine--tRNA ligase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=cysS PE=3 SV=1 - [SYC_COXBN]	52,8	6,57
Q83E50	Arginine transport ATP-binding protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=artP PE=3 SV=1 - [Q83E50_COXBU]	27,8	8,27
Q83AY3	Lipoprotein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1744 PE=4 SV=1 - [Q83AY3_COXBU]	20,7	10,15
A9KGB8	50S ribosomal protein L20 OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=rpIT PE=3 SV=1 - [RL20_COXBN]	13,4	11,47
A9KH85	Uncharacterized protein OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_A0057 PE=4 SV=1 - [A9KH85_COXBN]	14,0	9,74
A9KBZ3	Phosphoribosylformylglycinamide cyclo-ligase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=purM PE=3 SV=1 - [PUR5_COXBN]	38,2	7,14
A9KGZ8	Ribosomal RNA small subunit methyltransferase A OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=rsmA PE=3 SV=1 - [RSMA_COXBN]	29,7	8,92
A9KH14	Methionyl-tRNA formyltransferase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=fmt PE=3 SV=1 - [FMT_COXBN]	34,3	7,88
A9KD75	Ubiquinone/menaquinone biosynthesis C-methyltransferase UbiE OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=ubiE PE=3 SV=1 - [UBIE_COXBN]	28,2	8,00
Q83E74	Thioredoxin OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0455 PE=3 SV=1 - [Q83E74_COXBU]	13,9	4,93
A9KEV8	Glutamine--fructose-6-phosphate aminotransferase [isomerizing] OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=glmS PE=3 SV=1 - [A9KEV8_COXBN]	67,3	9,35
Q83CV2	Lipoprotein-releasing system ATP-binding protein LoID OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=loID PE=3 SV=1 - [LOLD_COXBU]	25,8	8,68
A9KDP4	30S ribosomal protein S21 OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=rpsU PE=3 SV=1 - [RS21_COXBN]	8,9	10,27
Q83EY0	Glycine betaine transport ATP-binding protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0178 PE=3 SV=1 - [Q83EY0_COXBU]	28,6	8,94
Q83DK7	Uncharacterized protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0719 PE=4 SV=1 - [Q83DK7_COXBU]	15,5	9,26
Q83CJ8	Electron transfer flavoprotein alpha-subunit OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=etfA PE=4 SV=1 - [Q83CJ8_COXBU]	34,1	5,30
Q83DK1	Hypothetical exported protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0729 PE=4 SV=1 - [Q83DK1_COXBU]	33,9	9,23
A9KCT4	Cytidylate kinase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=cmk PE=3 SV=1 - [A9KCT4_COXBN]	26,4	8,98
Q83EK5	Hydroxyacylglutathione hydrolase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=gloB PE=3 SV=1 - [Q83EK5_COXBU]	28,9	6,58
A9KBD3	Ribose-5-phosphate isomerase A OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=rpiA PE=3 SV=1 - [RPIA_COXBN]	23,8	6,54
Q83B07	Glycine cleavage system H protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=gcvH PE=3 SV=1 - [GCSH_COXBU]	14,6	4,17
Q83CH8	Enhanced entry protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=enhB.2 PE=4 SV=1 - [Q83CH8_COXBU]	20,9	8,98
A9KBG1	ATP synthase subunit b OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=atpF PE=3 SV=1 - [ATPF_COXBN]	17,4	5,64
A9KH96	DNA-binding protein OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=parB.2 PE=4 SV=1 - [A9KH96_COXBN]	37,6	9,14
A9KCQ4	Leucine--tRNA ligase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=leuS PE=3 SV=1 - [SYL_COXBN]	94,2	7,72
A9KEI8	Isoleucine--tRNA ligase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=ileS PE=3 SV=1 - [SYI_COXBN]	106,1	6,34
A9KE82	Protein translocase subunit SecD OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=secD PE=3 SV=1 - [A9KE82_COXBN]	67,7	8,81
A9KD82	Cystathionine gamma-lyase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_2126 PE=3 SV=1 - [A9KD82_COXBN]	42,7	7,90
A9KER1	UDP-N-acetylenolpyruvoylglucosamine reductase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=murB PE=3 SV=1 - [MURB_COXBN]	34,6	8,31
Q83D52	Hypothetical exported membrane associated protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0891 PE=4 SV=1 - [Q83D52_COXBU]	34,3	5,38
Q83BI7	Rhodanese-related sulfurtransferase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1521 PE=4 SV=1 - [Q83BI7_COXBU]	16,2	9,85
Q83DI6	Ribosome-associated factor Y OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0745 PE=1 SV=1 - [Q83DI6_COXBU]	11,0	9,28
A9KB92	Glutamate--cysteine ligase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=gshA PE=4 SV=1 - [A9KB92_COXBN]	48,9	6,99
A9KBC1	Shikimate dehydrogenase (NADP(+)) OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=aroE PE=3 SV=1 - [AROE_COXBN]	29,7	7,11
A9KGR8	Protein YicC OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=yicC PE=4 SV=1 - [A9KGR8_COXBN]	33,0	6,29
A9KE34	N-acetylmuramoyl-L-alanine amidase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_1188 PE=4 SV=2 - [A9KE34_COXBN]	46,0	10,01

Accession	Beschreibung	MW [kDa]	calc. pI
Q83A30	HemY OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=hemY PE=4 SV=1 - [Q83A30_COXBU]	45,4	9,73
Q83CI0	Hypothetical exported protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1135 PE=4 SV=1 - [Q83CI0_COXBU]	15,9	9,00
A9KBY6	Phosphoheptose isomerase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=gmhA PE=3 SV=1 - [GMHA_COXBN]	21,5	5,21
Q83DQ9	Coenzyme PQQ synthesis protein C OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0637 PE=4 SV=1 - [Q83DQ9_COXBU]	29,4	6,54
A9KG80	Carbamoyl-phosphate synthase (glutamine-hydrolyzing) OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=carB PE=3 SV=1 - [A9KG80_COXBN]	118,5	5,57
Q83C81	Uncharacterized protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1247 PE=4 SV=1 - [Q83C81_COXBU]	23,7	9,31
Q83AB2	Dihydrofolate reductase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=folA PE=1 SV=1 - [Q83AB2_COXBU]	18,7	8,63
A9KFL1	Glutamine-dependent NAD(+) synthetase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=nadE PE=3 SV=1 - [A9KFL1_COXBN]	60,2	6,32
Q83E12	Phosphoserine aminotransferase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=serC PE=3 SV=1 - [SERC_COXBU]	40,7	6,14
Q83AA9	D,D-heptose 1,7-bisphosphate phosphatase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1996 PE=3 SV=1 - [Q83AA9_COXBU]	20,2	5,62
Q83CY3	Phospholipase D OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0968 PE=4 SV=1 - [Q83CY3_COXBU]	20,2	9,67
Q83EK8	Outer membrane protein P1 OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=ompP1 PE=1 SV=2 - [OMP1_COXBU]	26,8	8,37
Q83A20	Hypothetical cytosolic protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_2091 PE=3 SV=1 - [Q83A20_COXBU]	25,6	9,52
Q83CW6	23S rRNA (guanosine-2'-O-)-methyltransferase RlmB OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=rlmB PE=3 SV=1 - [RLMB_COXBU]	27,1	7,25
A9KCD8	Hypothetical cytosolic protein OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_1062 PE=4 SV=1 - [A9KCD8_COXBN]	29,4	8,18
A9KC97	Methyltransferase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_0696 PE=4 SV=1 - [A9KC97_COXBN]	24,7	5,47
A9KH27	Arginine--tRNA ligase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=argS PE=3 SV=2 - [SYR_COXBN]	66,8	6,70
A9KDE9	Aspartate carbamoyltransferase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=pyrB PE=3 SV=1 - [PYRB_COXBN]	34,9	8,87
Q83AC8	Mannose-1-phosphate guanylttransferase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1976 PE=4 SV=1 - [Q83AC8_COXBU]	24,3	6,73
A9KET6	L-threonine 3-dehydrogenase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=tdh PE=3 SV=1 - [TDH_COXBN]	37,2	7,83
A9KCL8	Membrane-bound lytic murein transglycosylase B OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_1149 PE=4 SV=1 - [A9KCL8_COXBN]	38,4	9,91
A9KG46	Nicotinate phosphoribosyltransferase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_1011 PE=3 SV=1 - [A9KG46_COXBN]	52,9	9,14
A9KH12	Acylphosphatase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=acyP PE=3 SV=1 - [ACYP_COXBN]	10,9	5,03
A9KG29	Aspartokinase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=lysC PE=3 SV=1 - [A9KG29_COXBN]	44,1	6,04
Q83B85	IcmK OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=icmK PE=4 SV=2 - [Q83B85_COXBU]	37,4	8,90
A9KCT7	DNA gyrase subunit A OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=gyrA PE=3 SV=2 - [A9KCT7_COXBN]	94,2	8,46
Q83EM5	LSU ribosomal protein L33P OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=rpmG PE=4 SV=1 - [Q83EM5_COXBU]	8,0	10,21
A9KEY4	Type I secretion outer membrane protein OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_0040 PE=4 SV=1 - [A9KEY4_COXBN]	55,6	7,66
A9KCU2	UvrABC system protein B OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=uvrB PE=3 SV=1 - [UVRB_COXBN]	77,3	5,73
Q83BW3	Cytidine/deoxycytidylate deaminase family protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1374 PE=4 SV=1 - [Q83BW3_COXBU]	18,2	7,93
Q83DM4	Transaldolase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0675 PE=4 SV=1 - [Q83DM4_COXBU]	27,5	5,76
Q83DJ5	Uridine phosphorylase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0735 PE=4 SV=1 - [Q83DJ5_COXBU]	31,2	7,37
A9KE04	Endonuclease/exonuclease/phosphatase family protein OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_1158 PE=4 SV=1 - [A9KE04_COXBN]	29,6	9,29
A9KBY4	Membrane endopeptidase, M50 family OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_0256 PE=4 SV=1 - [A9KBY4_COXBN]	25,3	10,29
A9KFH8	Adenylosuccinate lyase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=purB PE=3 SV=1 - [A9KFH8_COXBN]	52,4	7,62
A9KE27	Uncharacterized protein OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_1181 PE=4 SV=1 - [A9KE27_COXBN]	23,5	6,18
A9KCK5	ASMA OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_1134 PE=4 SV=2 - [A9KCK5_COXBN]	55,6	10,05

Accession	Beschreibung	MW [kDa]	calc. pI
A9KEV2	DNA gyrase subunit B OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=gyrB PE=3 SV=2 - [A9KEV2_COXBN]	90,8	6,95
Q83DS4	NAD-dependent oxidoreductase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0621 PE=4 SV=1 - [Q83DS4_COXBU]	36,2	7,03
Q83BX8	ATP-dependent transporter OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=sufC PE=3 SV=1 - [Q83BX8_COXBU]	27,1	5,91
A9KFP2	UvrABC system protein C OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=uvrC PE=3 SV=1 - [UVRC_COXBN]	69,0	9,66
Q83CJ9	Alanine dehydrogenase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=ald PE=3 SV=1 - [Q83CJ9_COXBU]	39,4	6,54
Q83D69	Uridine kinase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=udk PE=3 SV=1 - [Q83D69_COXBU]	24,7	6,89
A9KD81	Cystathionine beta-synthase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_2125 PE=4 SV=1 - [A9KD81_COXBN]	34,3	5,08
Q83DZ6	DNA ligase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=ligA PE=3 SV=2 - [DNLJ_COXBU]	75,5	9,09
A9KG52	ATPase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_1018 PE=4 SV=1 - [A9KG52_COXBN]	50,6	9,41
A9KBM2	Ribosome-binding factor A OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=rbfA PE=3 SV=1 - [RBFA_COXBN]	13,7	9,20
A9KF39	Holliday junction ATP-dependent DNA helicase RuvB OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=ruvB PE=3 SV=1 - [RUVB_COXBN]	39,1	6,05
A9KCT0	Orotidine 5'-phosphate decarboxylase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=pyrF PE=3 SV=1 - [PYRF_COXBN]	25,8	7,77
A9KCZ9	Transporter, MFS superfamily OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_1822 PE=4 SV=1 - [A9KCZ9_COXBN]	50,7	9,31
Q83DI4	LPS ABC transporter periplasmic component OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0747 PE=4 SV=2 - [Q83DI4_COXBU]	16,2	9,76
A9KB84	DNA topoisomerase 4 subunit A OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=parC PE=3 SV=2 - [A9KB84_COXBN]	84,3	9,19
A9KBZ4	Hypothetical exported protein OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_0266 PE=4 SV=2 - [A9KBZ4_COXBN]	41,2	6,55
A9KDF0	Uncharacterized protein OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_0301 PE=4 SV=2 - [A9KDF0_COXBN]	14,6	9,64
Q820W6	Acyl-[acyl-carrier-protein]--UDP-N-acetylglucosamine O-acyltransferase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=lpxA PE=3 SV=1 - [Q820W6_COXBU]	28,2	8,34
A9KEJ7	GTPase Obg OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=obg PE=3 SV=1 - [OBG_COXBN]	37,1	7,84
Q83C79	Integral membrane protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1249 PE=4 SV=1 - [Q83C79_COXBU]	23,0	9,50
Q83E51	Arginine repressor OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=argR PE=3 SV=1 - [Q83E51_COXBU]	17,8	9,47
Q83AK6	Peptide deformylase 2 OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=def2 PE=3 SV=1 - [DEF2_COXBU]	24,0	5,66
Q83C51	Transcription elongation factor GreA OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=greA PE=3 SV=2 - [Q83C51_COXBU]	19,2	4,78
Q83CK4	Membrane-bound lytic murein transglycosylase A OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1111 PE=4 SV=2 - [Q83CK4_COXBU]	45,3	9,36
A9KBL3	NADH-quinone oxidoreductase subunit I OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=nuoI PE=3 SV=1 - [NUOI_COXBN]	19,0	8,51
P45650	Membrane protein insertase YidC OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=yidC PE=3 SV=2 - [YIDC_COXBU]	64,5	9,42
A9KF70	2,3-bisphosphoglycerate-independent phosphoglycerate mutase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=gpmI PE=3 SV=1 - [GPMI_COXBN]	57,5	5,97
A9KDB7	Thymidine kinase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=tdk PE=3 SV=1 - [A9KDB7_COXBN]	22,0	7,27
Q83E42	DNA Polymerase X family OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0490 PE=4 SV=2 - [Q83E42_COXBU]	67,6	9,58
Q83C61	Uncharacterized protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1268 PE=4 SV=2 - [Q83C61_COXBU]	40,5	8,38
Q83DG5	2-methylisocitrate lyase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=prpB PE=3 SV=1 - [Q83DG5_COXBU]	31,7	6,18
A9KDE7	UPF0301 protein CBUD_2193 OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_2193 PE=3 SV=1 - [Y2193_COXBN]	19,9	6,00
A9KER2	UDP-N-acetylmuramate--L-alanine ligase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=murC PE=3 SV=1 - [MURC_COXBN]	50,6	6,54
A9KGS1	Exodeoxyribonuclease III OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=xth PE=4 SV=1 - [A9KGS1_COXBN]	30,5	9,04
Q83CE7	Hypothetical cytosolic protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1171 PE=4 SV=2 - [Q83CE7_COXBU]	17,4	8,91
P94616	Glycine--tRNA ligase alpha subunit OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=glyQ PE=3 SV=1 - [SYGA_COXBU]	36,4	5,05
A9KE90	Putative phosphatase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_1248 PE=4 SV=2 - [A9KE90_COXBN]	27,9	5,26

Accession	Beschreibung	MW [kDa]	calc. pI
A9KDJ8	DotA OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=dotA PE=4 SV=2 - [A9KDJ8_COXBN]	86,8	5,66
A9KCA9	Pyruvate dehydrogenase E1 component alpha subunit OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_0707 PE=4 SV=2 - [A9KCA9_COXBN]	39,5	6,60
A9KGW2	DNA topoisomerase 4 subunit B OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=parE PE=3 SV=2 - [A9KGW2_COXBN]	71,5	7,18
Q83AI3	Signal recognition particle receptor FtsY OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=ftsY PE=3 SV=1 - [Q83AI3_COXBU]	35,4	9,19
Q83DZ0	Membrane-bound lytic murein transglycosylase B OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0548 PE=4 SV=1 - [Q83DZ0_COXBU]	38,7	9,52
Q83DL8	Pyruvate dehydrogenase E1 component beta subunit OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0692 PE=4 SV=1 - [Q83DL8_COXBU]	38,9	6,61
Q83CJ7	Electron transfer flavoprotein beta-subunit OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=etfB PE=4 SV=1 - [Q83CJ7_COXBU]	27,4	6,80
A9KBK7	NADH-quinone oxidoreductase subunit D OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=nuoD PE=3 SV=3 - [NUOD_COXBN]	48,1	6,73
A9KFS6	Transcriptional regulatory protein OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=qseB PE=4 SV=2 - [A9KFS6_COXBN]	26,3	9,23
Q83D12	ABC transporter ATP-binding protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0934 PE=4 SV=1 - [Q83D12_COXBU]	34,5	8,60
Q83DH1	Uncharacterized protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0762 PE=4 SV=1 - [Q83DH1_COXBU]	23,6	8,37
Q83CX2	Lipoprotein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0979 PE=4 SV=1 - [Q83CX2_COXBU]	11,5	10,70
Q83DM0	Uncharacterized protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0683 PE=4 SV=1 - [Q83DM0_COXBU]	48,5	6,39
A9KE72	tRNA (cytidine/uridine-2'-O-)-methyltransferase TrmJ OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=trmJ PE=4 SV=1 - [A9KE72_COXBN]	26,8	8,59
A9KEU7	Phosphohistidine phosphatase SixA homolog OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=sixA PE=4 SV=2 - [A9KEU7_COXBN]	18,1	6,20
A9KDT8	UDP-N-acetylglucosamine 1-carboxyvinyltransferase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=murA PE=3 SV=1 - [MURA_COXBN]	46,7	6,61
Q83C29	SsrA-binding protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=smpB PE=3 SV=1 - [SSRP_COXBU]	18,4	10,23
A9KDE3	Pyrroline-5-carboxylate reductase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=proC PE=3 SV=1 - [A9KDE3_COXBN]	29,6	6,10
A9KF55	Ribonucleoside-diphosphate reductase alpha chain OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_0436 PE=4 SV=1 - [A9KF55_COXBN]	106,4	6,52
A9KGW8	Probable chorismate pyruvate-lyase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=ubiC PE=3 SV=1 - [A9KGW8_COXBN]	21,5	6,70
A9KEY3	Macrolide-specific efflux protein OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=macA PE=4 SV=1 - [A9KEY3_COXBN]	42,8	7,02
Q83AG7	Uncharacterized protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1932 PE=4 SV=2 - [Q83AG7_COXBU]	7,5	11,72
A9KGQ5	Bifunctional protein FoID OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=foID PE=3 SV=1 - [FOLD_COXBN]	30,8	8,25
A9KF35	TolQ OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=tolQ PE=3 SV=1 - [A9KF35_COXBN]	26,6	9,70
A9KDY7	Citrate synthase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=prpC PE=3 SV=1 - [A9KDY7_COXBN]	41,5	7,56
A9KFG4	Valine--tRNA ligase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=valS PE=3 SV=1 - [A9KFG4_COXBN]	106,6	8,12
A9KH21	Threonylcarbamoyl-AMP synthase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=tsaC PE=3 SV=1 - [TSAC_COXBN]	20,5	8,87
A9KEW5	DNA polymerase I OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=polA PE=3 SV=1 - [A9KEW5_COXBN]	101,9	8,41
A9KDF2	Dihydroorotase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=pyrC PE=3 SV=2 - [A9KDF2_COXBN]	39,0	6,84
A9KB55	Chromosome partitioning protein OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=parB PE=4 SV=2 - [A9KB55_COXBN]	32,2	8,79
Q83CN6	Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1074 PE=4 SV=1 - [Q83CN6_COXBU]	20,4	5,97
Q83AW7	Two component system histidine kinase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1761 PE=4 SV=1 - [Q83AW7_COXBU]	74,5	8,90

Identifizierte Coxiellen Proteine während der Infektion von bovinen Euterepithelzellen – Nine Mile II

Tabelle A.2: **Identifizierte Proteine des Stammes NMII während der Infektion von bovinen Euterepithelzellen.** Die Analyse erfolgte mittels LC-MS/MS anhand von 3 biologischen Replikaten (je Replikate 3 technische Replikate).
Accession – basierend auf Uniprot Protein-Datenbank

Accession	Beschreibung	MW [kDa]	calc. pI
A9KC15	60 kDa chaperonin OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=groL PE=3 SV=1 - [CH60_COXBN]	58,2	5,24
A9KD33	Elongation factor Tu OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=tuf1 PE=3 SV=1 - [EFTU_COXBN]	43,5	5,47
A9KG88	Chaperone protein DnaK OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=dnaK PE=3 SV=1 - [DNAK_COXBN]	70,7	5,27
Q83DT1	Outer membrane protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=ompH PE=4 SV=1 - [Q83DT1_COXBU]	18,8	9,70
A9KC14	10 kDa chaperonin OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=groS PE=3 SV=1 - [CH10_COXBN]	10,5	5,29
Q83ET0	DNA-directed RNA polymerase subunit beta' OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=rpoC PE=3 SV=1 - [RPOC_COXBU]	157,0	7,74
Q83E09	30S ribosomal protein S1 OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=rpsA PE=1 SV=1 - [RS1_COXBU]	62,1	5,39
Q83CY8	Putative peroxiredoxin bcp OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=bcp PE=1 SV=1 - [BCP_COXBU]	16,8	7,84
A9KBT9	Outer membrane protein OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=com1 PE=4 SV=1 - [A9KBT9_COXBN]	27,5	9,03
Q83B14	Thioredoxin peroxidase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1706 PE=4 SV=1 - [Q83B14_COXBU]	21,8	5,24
Q83AV0	Fructose-bisphosphate aldolase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=fbaA PE=4 SV=1 - [Q83AV0_COXBU]	39,5	5,66
P0C8S4	DNA-directed RNA polymerase subunit beta OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=rpoB PE=3 SV=1 - [RPOB_COXBU]	153,6	6,13
A9KD06	DNA-directed RNA polymerase subunit alpha OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=rpoA PE=3 SV=1 - [RPOA_COXBN]	35,5	5,90
Q83E57	Elongation factor G OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=fusA PE=3 SV=1 - [EFG_COXBU]	77,7	5,16
Q83AU5	Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=gap PE=3 SV=1 - [Q83AU5_COXBU]	36,2	6,37
A9KD40	50S ribosomal protein L7/L12 OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=rplL PE=3 SV=1 - [RL7_COXBN]	13,2	4,70
Q83BN2	Rod shape-determining protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=mreB PE=4 SV=1 - [Q83BN2_COXBU]	37,6	5,50
A9KDR1	Hypothetical membrane associated protein OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_0735 PE=4 SV=1 - [A9KDR1_COXBN]	10,4	9,99
Q83D09	UPF0422 protein CBU_0937 OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0937 PE=3 SV=1 - [Y937_COXBU]	51,4	8,90
P19685	Superoxide dismutase [Fe] OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=sodB PE=1 SV=1 - [SODF_COXBU]	22,3	6,68
Q9ZH99	Isocitrate dehydrogenase [NADP] OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=icd PE=1 SV=1 - [IDH_COXBU]	46,6	6,47
A9KBQ2	Dihydrolipoyllysine-residue succinyltransferase component of 2-oxoglutarate dehydrogenase complex OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=sucB PE=3 SV=1 - [A9KBQ2_COXBN]	45,8	5,63
Q83F55	Chaperone protein ClpB OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=clpB PE=3 SV=1 - [CLPB_COXBU]	96,7	5,69
Q83B41	Hypothetical cytosolic protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1677 PE=4 SV=1 - [Q83B41_COXBU]	17,3	6,65
Q83A94	ATP-dependent protease ATPase subunit HslU OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=hslU PE=3 SV=1 - [HSLU_COXBU]	50,2	5,72
Q83B86	IcmE OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=icmE PE=4 SV=2 - [Q83B86_COXBU]	106,5	9,01
Q83CZ8	Uncharacterized protein CBU_0952 OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0952 PE=1 SV=1 - [Y952_COXBU]	25,9	8,73
Q83EL0	Chaperone protein HtpG OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=htpG PE=1 SV=1 - [HTPG_COXBU]	72,7	5,34
B5QSB9	Uncharacterized protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1224a PE=4 SV=1 - [B5QSB9_COXBU]	7,2	9,28
Q83A25	Transcription termination factor Rho OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=rho PE=3 SV=1 - [Q83A25_COXBU]	46,8	6,68
A9KBX9	Bacterial DNA-binding protein OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=bph2_2 PE=4 SV=1 - [A9KBX9_COXBN]	16,8	11,85
A9KFK6	Polyribonucleotide nucleotidyltransferase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=pnp PE=3 SV=1 - [PNP_COXBN]	76,3	5,53
A9KBR6	Ribosome-recycling factor OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=frr PE=3 SV=1 - [RRF_COXBN]	20,9	6,83
Q83BY5	ATP-dependent zinc metalloprotease FtsH OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=ftsH PE=3 SV=1 - [Q83BY5_COXBU]	71,6	6,67
P53592	Succinyl-CoA ligase [ADP-forming] subunit beta OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=sucC PE=3 SV=2 - [SUCC_COXBU]	42,3	5,68
A9KC13	Aconitate hydratase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=acnA PE=3 SV=2 - [A9KC13_COXBN]	101,3	6,09
A9KDJ4	IcmX OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=icmX PE=4 SV=1 - [A9KDJ4_COXBN]	41,3	6,40
Q83E67	Dihydrolipoyl dehydrogenase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=lpdA PE=4 SV=1 - [Q83E67_COXBU]	51,2	7,49

Accession	Beschreibung	MW [kDa]	calc. pI
A9KBF9	ATP synthase subunit alpha OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=atpA PE=3 SV=1 - [ATPA_COXBN]	56,8	6,10
Q83BS0	Transcription termination/antitermination protein NusA OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=nusA PE=1 SV=1 - [NUSA_COXBU]	56,2	4,67
P51752	Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase Mip OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=mip PE=1 SV=2 - [MIP_COXBU]	25,5	9,80
A9KBF7	ATP synthase subunit beta OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=atpD PE=3 SV=1 - [ATPB_COXBN]	50,4	5,10
Q83F57	Tol system periplasmic component OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=ybgF PE=4 SV=2 - [Q83F57_COXBU]	34,2	6,96
P51054	Succinate dehydrogenase flavoprotein subunit OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=sdhA PE=3 SV=1 - [SDHA_COXBU]	65,4	7,15
Q83AC4	Chaperone SurA OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1980 PE=4 SV=2 - [Q83AC4_COXBU]	35,9	9,82
Q83C41	Protein GrpE OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=grpE PE=3 SV=1 - [GRPE_COXBU]	22,9	5,53
Q83DJ3	Trigger factor OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=tig PE=1 SV=1 - [TIG_COXBU]	50,2	5,39
A9KBR3	30S ribosomal protein S2 OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=rpsB PE=3 SV=1 - [RS2_COXBN]	35,3	8,82
A9KCU3	Aspartate aminotransferase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=aspC PE=3 SV=2 - [A9KCU3_COXBN]	46,4	6,86
A9KCV8	Uncharacterized protein OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_1565 PE=4 SV=1 - [A9KCV8_COXBN]	11,3	5,12
Q83A24	Thioredoxin OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=trx PE=3 SV=1 - [Q83A24_COXBU]	12,6	4,94
A9KDU3	Endopeptidase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=degP.1 PE=4 SV=1 - [A9KDU3_COXBN]	47,7	8,56
Q83C87	Malate dehydrogenase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=mdh PE=3 SV=1 - [MDH_COXBU]	35,4	5,22
Q83DP1	Nucleoid-associated protein CBU_0656 OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0656 PE=3 SV=1 - [Y656_COXBU]	12,1	4,97
Q83EL2	Outer membrane protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0307 PE=4 SV=1 - [Q83EL2_COXBU]	24,9	9,91
Q83DN9	Uncharacterized protein CBU_0658 OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0658 PE=1 SV=1 - [Y658_COXBU]	16,0	4,88
Q83BN9	DNA-binding protein HU OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=hupB PE=3 SV=1 - [Q83BN9_COXBU]	10,0	9,47
Q83F37	UPF0234 protein CBU_0114 OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0114 PE=3 SV=1 - [Y114_COXBU]	18,2	8,29
A9KD88	Adenosylhomocysteinase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=ahcY PE=3 SV=2 - [SAHH_COXBN]	48,9	5,80
Q83EP4	Single-stranded DNA-binding protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=ssb PE=1 SV=1 - [SSB_COXBU]	17,4	5,91
A9KBR4	Elongation factor Ts OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=tsf PE=3 SV=1 - [EFTS_COXBN]	31,8	6,09
Q83DQ8	Dihydrolipoamide acetyltransferase component of pyruvate dehydrogenase complex OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0638 PE=3 SV=1 - [Q83DQ8_COXBU]	40,8	5,29
Q83CY9	Short chain dehydrogenase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0962 PE=3 SV=1 - [Q83CY9_COXBU]	25,6	7,44
Q83E58	Bacterial DNA-binding protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0473 PE=4 SV=2 - [Q83E58_COXBU]	14,3	10,77
A9KFL8	50S ribosomal protein L9 OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=rplI PE=3 SV=1 - [RL9_COXBN]	16,6	7,40
Q83ED0	Hypothetical exported protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0395 PE=4 SV=1 - [Q83ED0_COXBU]	24,5	8,87
Q83E02	Uncharacterized protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0535 PE=4 SV=1 - [Q83E02_COXBU]	36,0	9,89
Q83FA1	Outer membrane protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0045 PE=4 SV=1 - [Q83FA1_COXBU]	21,1	10,87
Q83CQ4	Protein RecA OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=recA PE=3 SV=1 - [RECA_COXBU]	37,1	6,10
Q83E69	Pyruvate dehydrogenase E1 component OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=pdhA PE=4 SV=1 - [Q83E69_COXBU]	99,7	6,25
Q83DR7	Inorganic pyrophosphatase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=ppa PE=1 SV=1 - [Q83DR7_COXBU]	19,6	5,31
B5QS73	Uncharacterized protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0089a PE=4 SV=1 - [B5QS73_COXBU]	12,5	9,89
O85388	30S ribosomal protein S3 OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=rpsC PE=3 SV=2 - [RS3_COXBU]	25,6	9,95
A9KF68	Carboxy-terminal processing protease OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_0449 PE=3 SV=1 - [A9KF68_COXBN]	49,6	8,82
A9KEU9	DNA polymerase III subunit beta OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=dnaN PE=4 SV=1 - [A9KEU9_COXBN]	41,7	5,81
A9KBE3	Oligopeptidase A OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=prfC PE=3 SV=1 - [A9KBE3_COXBN]	78,2	6,47

Accession	Beschreibung	MW [kDa]	calc. pI
P51053	Succinate dehydrogenase iron-sulfur subunit OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=sdhB PE=3 SV=1 - [SDHB_COXBU]	26,8	6,92
Q83CL9	Hypothetical exported protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1095 PE=4 SV=2 - [Q83CL9_COXBU]	20,2	7,33
Q83CE9	Small heat shock protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1169 PE=3 SV=1 - [Q83CE9_COXBU]	17,2	5,88
Q83EI2	Membrane alanine aminopeptidase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=pepN PE=4 SV=2 - [Q83EI2_COXBU]	103,0	6,48
A9KE83	Protein translocase subunit OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=yajC PE=4 SV=1 - [A9KE83_COXBN]	12,5	9,52
A9KGT8	Peptidoglycan-associated lipoprotein OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_2018 PE=3 SV=2 - [A9KGT8_COXBN]	21,3	9,52
Q83EP5	Enoyl-[acyl-carrier-protein] reductase [NADH] OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=fabV PE=3 SV=1 - [FABV_COXBU]	44,8	6,09
Q83BB8	GatB/YqeY domain protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1594 PE=4 SV=1 - [Q83BB8_COXBU]	16,7	6,24
Q83AD5	RNA polymerase-binding transcription factor DksA OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=dksA PE=3 SV=1 - [Q83AD5_COXBU]	16,9	5,50
Q83E31	Glutamine synthetase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=glnA PE=3 SV=1 - [Q83E31_COXBU]	39,6	5,54
A9KGP1	Phosphoribosylamine--glycine ligase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=purD PE=3 SV=2 - [A9KGP1_COXBN]	47,6	6,70
Q83F06	Protein translocase subunit SecA OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=secA PE=3 SV=1 - [SECA_COXBU]	103,8	6,00
A9KEY9	Elongation factor P OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=efp PE=3 SV=1 - [EFP_COXBN]	21,0	5,99
Q83CQ8	Carbon storage regulator homolog 2 OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=csrA2 PE=3 SV=1 - [CSRA2_COXBU]	8,0	4,84
Q83BR1	NADH-quinone oxidoreductase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=nuoG PE=3 SV=1 - [Q83BR1_COXBU]	87,6	5,72
Q83DZ3	LemA OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=lemA PE=4 SV=2 - [Q83DZ3_COXBU]	24,7	9,04
Q83BS1	Translation initiation factor IF-2 OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=infB PE=3 SV=1 - [IF2_COXBU]	88,4	6,93
Q83CJ6	Carboxymethylenebutenolidase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1119 PE=4 SV=2 - [Q83CJ6_COXBU]	30,7	6,80
A9KD44	Transcription termination/antitermination protein NusG OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=nusG PE=3 SV=2 - [A9KD44_COXBN]	21,7	7,49
A9KET3	Transcriptional regulator MraZ OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=mraZ PE=3 SV=1 - [MRAZ_COXBN]	17,3	5,39
Q83EE0	50S ribosomal protein L21 OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=rplU PE=3 SV=2 - [RL21_COXBU]	12,8	9,70
Q83A78	S-adenosylmethionine synthase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=metK PE=3 SV=1 - [METK_COXBU]	42,8	5,83
A9KGZ9	Universal stress protein OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_2080 PE=3 SV=1 - [A9KGZ9_COXBN]	15,7	6,58
Q83B44	Enolase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=eno PE=1 SV=1 - [ENO_COXBU]	46,6	4,79
Q83F12	Cell division protein FtsZ OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=ftsZ PE=1 SV=1 - [FTSZ_COXBU]	40,7	4,73
Q83E68	Acetyltransferase component of pyruvate dehydrogenase complex OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=pdhC PE=3 SV=1 - [Q83E68_COXBU]	47,9	6,21
A9KEA2	Phosphate acyltransferase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=plsX PE=3 SV=1 - [PLSX_COXBN]	37,5	8,97
A9KFL5	30S ribosomal protein S6 OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=rpsF PE=3 SV=1 - [RS6_COXBN]	14,4	7,66
Q83E75	Adenylate kinase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=adk PE=3 SV=1 - [KAD_COXBU]	25,8	6,81
Q83EL5	Translation initiation inhibitor OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0304 PE=4 SV=2 - [Q83EL5_COXBU]	16,4	8,34
Q83F83	Rhodanese-related sulfurtransferase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0065 PE=4 SV=1 - [Q83F83_COXBU]	14,1	5,58
Q820W1	Membrane protease family, stomatin/prohibitin homolog OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1482 PE=4 SV=1 - [Q820W1_COXBU]	28,4	5,73
A9KFS5	NAD-specific glutamate dehydrogenase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_1311 PE=4 SV=2 - [A9KFS5_COXBN]	186,5	7,20
A9KEE7	30S ribosomal protein S16 OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=rpsP PE=3 SV=1 - [RS16_COXBN]	15,6	9,91
P53591	Succinyl-CoA ligase [ADP-forming] subunit alpha OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=sucD PE=3 SV=2 - [SUCD_COXBU]	30,6	5,59
A9KBP3	Citrate synthase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=gltA PE=3 SV=1 - [A9KBP3_COXBN]	48,6	7,61
Q83C71	Nucleoside diphosphate kinase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=ndk PE=3 SV=1 - [NDK_COXBU]	15,8	6,80
Q83A79	Hypothetical exported protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_2029 PE=4 SV=1 - [Q83A79_COXBU]	24,4	9,63

Accession	Beschreibung	MW [kDa]	calc. pI
Q83EQ9	30S ribosomal protein S5 OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=rpsE PE=3 SV=1 - [RS5_COXBU]	17,5	9,80
Q83E45	Ribonuclease E OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=rne PE=3 SV=1 - [Q83E45_COXBU]	80,3	9,28
A9KGB5	Integration host factor subunit alpha OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=ihfA PE=3 SV=1 - [IHFA_COXBN]	11,6	9,70
Q83ET3	50S ribosomal protein L1 OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=rplA PE=3 SV=1 - [RL1_COXBU]	24,7	9,64
Q83DJ0	Lon protease OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=lon PE=2 SV=1 - [Q83DJ0_COXBU]	91,6	8,78
Q83CL8	Fumarate hydratase class II OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=fumC PE=3 SV=2 - [FUMC_COXBU]	49,8	6,70
Q83ES5	30S ribosomal protein S10 OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=rpsJ PE=3 SV=1 - [RS10_COXBU]	12,6	9,63
A9KD31	50S ribosomal protein L3 OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=rplC PE=3 SV=1 - [RL3_COXBN]	23,5	9,79
Q83DR6	Bifunctional protein PutA OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=putA PE=3 SV=1 - [Q83DR6_COXBU]	116,3	6,74
P51056	2-oxoglutarate dehydrogenase E1 component OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=sucA PE=3 SV=3 - [ODO1_COXBU]	106,7	7,65
A9KD07	30S ribosomal protein S4 OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=rpsD PE=3 SV=1 - [RS4_COXBN]	23,7	9,94
Q83AY0	Stringent starvation protein A homolog OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=sspA PE=1 SV=1 - [SSPA_COXBU]	24,4	5,82
A9KCP3	PhoH-like protein OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_1495 PE=4 SV=1 - [A9KCP3_COXBN]	36,7	6,21
A9KF09	UDP-glucose 4-epimerase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_0067 PE=4 SV=2 - [A9KF09_COXBN]	39,4	6,65
A9KET8	Hypothetical exported protein OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_1998 PE=4 SV=2 - [A9KET8_COXBN]	18,3	9,25
Q83ES8	30S ribosomal protein S7 OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=rpsG PE=3 SV=3 - [RS7_COXBU]	21,3	10,27
Q83C68	D-alanyl-D-alanine serine-type carboxypeptidase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1261 PE=3 SV=1 - [Q83C68_COXBU]	46,3	9,33
Q83EU4	Peptidase, C40 family OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0215 PE=4 SV=2 - [Q83EU4_COXBU]	60,1	6,65
Q83E37	3-oxoacyl-[acyl-carrier-protein] synthase 2 OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=fabF PE=1 SV=1 - [FABF_COXBU]	44,0	5,74
A9KC32	Outer membrane protein assembly factor BamA OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=yaeT PE=3 SV=1 - [A9KC32_COXBN]	90,7	9,54
P45680	Universal stress protein A homolog 2 OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=uspA2 PE=1 SV=1 - [USPA2_COXBU]	15,8	7,12
Q83ET4	50S ribosomal protein L11 OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=rplK PE=3 SV=1 - [RL11_COXBU]	15,5	9,67
A9KF93	Acetyl-coenzyme A carboxylase carboxyl transferase subunit alpha OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=accA PE=3 SV=1 - [ACCA_COXBN]	35,4	6,65
A9KBN4	Serine hydroxymethyltransferase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=glyA PE=3 SV=1 - [GLYA_COXBN]	45,8	6,62
Q83E15	5-methylthioadenosine/S-adenosylhomocysteine deaminase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=mtaD PE=3 SV=2 - [Q83E15_COXBU]	53,2	6,28
Q83ET2	50S ribosomal protein L10 OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=rplJ PE=3 SV=1 - [RL10_COXBU]	19,1	9,26
A9KB11	Aspartyl/glutamyl-tRNA(Asn/Gln) amidotransferase subunit B OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=gatB PE=3 SV=1 - [GATB_COXBN]	53,4	5,59
Q83EX7	Tyrosine--tRNA ligase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=tyrS PE=3 SV=1 - [SYY_COXBU]	45,8	6,68
A9KD20	50S ribosomal protein L24 OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=rplX PE=3 SV=1 - [RL24_COXBN]	11,8	10,05
Q83BS7	17 kDa common-antigen OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1425 PE=4 SV=1 - [Q83BS7_COXBU]	15,9	9,77
A9KCN9	Cytosol aminopeptidase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_1491 PE=4 SV=1 - [A9KCN9_COXBN]	50,9	5,82
Q83ER2	30S ribosomal protein S8 OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=rpsH PE=3 SV=1 - [RS8_COXBU]	14,6	9,35
Q83C56	Starvation sensing protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=rspA PE=4 SV=1 - [Q83C56_COXBU]	45,4	6,15
A9KF12	50S ribosomal protein L25 OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=rplY PE=3 SV=1 - [RL25_COXBN]	26,5	5,06
Q83BI8	Glutaredoxin OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=grxC PE=4 SV=1 - [Q83BI8_COXBU]	9,9	6,70
Q83DI6	Ribosome-associated factor Y OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0745 PE=1 SV=1 - [Q83DI6_COXBU]	11,0	9,28
Q83BI9	Protein-export protein SecB OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=secB PE=3 SV=1 - [SECB_COXBU]	18,4	4,60
A9KBV6	Pyruvate kinase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=pyk PE=3 SV=1 - [A9KBV6_COXBN]	53,1	8,18

Accession	Beschreibung	MW [kDa]	calc. pI
A9KFR9	Hypothetical membrane spanning protein OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_1305 PE=4 SV=1 - [A9KFR9_COXBN]	21,8	10,07
A9KEB5	3-deoxy-manno-octulosonate cytidyltransferase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=kdsB PE=3 SV=3 - [KDSB_COXBN]	28,0	5,15
Q83AV8	ABC transporter ATP-binding protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1770 PE=3 SV=2 - [Q83AV8_COXBU]	49,0	4,93
A9KFQ7	Succinate-semialdehyde dehydrogenase (NADP+) OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_1292 PE=3 SV=2 - [A9KFQ7_COXBN]	50,1	6,74
Q81ZL2	Chromosome partition protein Smc OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=smc PE=3 SV=1 - [SMC_COXBU]	133,5	5,35
A9KGD6	Inosine-5'-monophosphate dehydrogenase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=guaB PE=3 SV=1 - [A9KGD6_COXBN]	52,7	8,09
Q83DP8	6,7-dimethyl-8-ribityllumazine synthase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=ribH PE=1 SV=1 - [RISB_COXBU]	16,6	7,24
Q83CM5	Bifunctional NAD(P)H-hydrate repair enzyme Nnr OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=nnr PE=3 SV=1 - [NNR_COXBU]	51,7	6,01
Q83F92	Type I secretion outer membrane protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0056 PE=4 SV=1 - [Q83F92_COXBU]	68,6	9,63
Q83D52	Hypothetical exported membrane associated protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0891 PE=4 SV=1 - [Q83D52_COXBU]	34,3	5,38
A9KCF0	Isovaleryl-CoA dehydrogenase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_1074 PE=3 SV=1 - [A9KCF0_COXBN]	42,4	6,15
A9KBW2	Probable GTP-binding protein EngB OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=engB PE=3 SV=1 - [ENGB_COXBN]	23,1	7,49
A9KDJ8	DotA OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=dotA PE=4 SV=2 - [A9KDJ8_COXBN]	86,8	5,66
Q83FC0	Ribosome-associated factor Y OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0020 PE=4 SV=2 - [Q83FC0_COXBU]	21,1	6,96
A9KG28	Alanine--tRNA ligase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=alaS PE=3 SV=1 - [SYA_COXBN]	97,6	6,74
Q83F40	2-amino-3-ketobutyrate coenzyme A ligase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=kbl PE=1 SV=1 - [Q83F40_COXBU]	43,3	6,20
Q83CH9	Enhanced entry protein enhC, tetratricopeptide repeat family OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1136 PE=4 SV=1 - [Q83CH9_COXBU]	117,7	9,33
Q83C83	GTPase Der OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=der PE=3 SV=1 - [DER_COXBU]	49,7	9,23
Q83DQ5	Leucine dehydrogenase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0641 PE=3 SV=2 - [Q83DQ5_COXBU]	42,3	6,76
A9KD12	50S ribosomal protein L15 OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=rpLO PE=3 SV=1 - [RL15_COXBN]	15,3	11,25
A9KEG1	Lysine--tRNA ligase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=lysS PE=3 SV=1 - [SYK_COXBN]	57,7	6,46
A9KE05	Enhanced entry protein OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=enhB.1 PE=4 SV=2 - [A9KE05_COXBN]	19,3	8,56
A9KCN5	Enoyl-CoA hydratase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_1487 PE=4 SV=2 - [A9KCN5_COXBN]	75,7	9,20
A9KD26	50S ribosomal protein L22 OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=rpIV PE=3 SV=1 - [RL22_COXBN]	12,6	9,76
A9KD19	50S ribosomal protein L5 OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=rpIE PE=3 SV=1 - [RL5_COXBN]	20,7	9,76
H7C7E7	UDP-glucose 4-epimerase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0676 PE=4 SV=1 - [H7C7E7_COXBU]	37,7	5,76
Q83AQ8	Superoxide dismutase [Cu-Zn] OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=sodC PE=3 SV=2 - [Q83AQ8_COXBU]	20,8	9,26
Q83BC2	Hypothetical membrane associated protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1589 PE=4 SV=1 - [Q83BC2_COXBU]	11,1	8,22
Q83DZ2	Endopeptidase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=htpX PE=3 SV=1 - [Q83DZ2_COXBU]	39,3	9,26
Q83CV4	Adenylosuccinate synthetase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=purA PE=3 SV=1 - [PURA_COXBU]	48,0	6,55
Q83CM0	Acriflavin resistance periplasmic protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1094 PE=4 SV=1 - [Q83CM0_COXBU]	41,0	9,38
A9KCX2	Acyl carrier protein OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=acpP PE=3 SV=1 - [A9KCX2_COXBN]	9,3	4,17
Q45966	Protein ScvA OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=scvA PE=1 SV=1 - [SCVA_COXBU]	3,6	12,13
A9KFF3	GTP cyclohydrolase 1 OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=folE PE=3 SV=1 - [GCH1_COXBN]	20,8	8,98
Q83D04	Sulfurtransferase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0943 PE=4 SV=2 - [Q83D04_COXBU]	16,6	8,51
A9KBI0	Glutamyl-tRNA(Gln) amidotransferase subunit A OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=gata PE=3 SV=1 - [GATA_COXBN]	52,5	6,58
Q83DM5	Phosphoheptose isomerase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0674 PE=4 SV=2 - [Q83DM5_COXBU]	21,8	7,15
Q45918	Orotate phosphoribosyltransferase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=pyrE PE=3 SV=1 - [PYRE_COXBU]	23,5	7,17

Accession	Beschreibung	MW [kDa]	calc. pI
A9KFX8	Short chain dehydrogenase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_1365 PE=3 SV=1 - [A9KFX8_COXBN]	29,1	7,44
Q83F46	Peptidase, M20A family OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0103 PE=4 SV=1 - [Q83F46_COXBU]	52,9	5,53
A9KD80	Uncharacterized protein OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_2124 PE=4 SV=1 - [A9KD80_COXBN]	9,4	8,47
Q83A31	Uroporphyrin-III C-methyltransferase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_2080 PE=4 SV=2 - [Q83A31_COXBU]	35,6	7,08
A9KD36	30S ribosomal protein S12 OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=rpsL PE=3 SV=1 - [RS12_COXBN]	13,7	11,37
Q83DN1	2,3,4,5-tetrahydropyridine-2,6-dicarboxylate N-succinyltransferase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=dapD PE=3 SV=1 - [DAPD_COXBU]	29,8	7,52
Q83AX3	Uncharacterized protein CBU_1754 OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1754 PE=1 SV=1 - [Y1754_COXBU]	22,4	5,10
A9KDS6	ATP-dependent Clp protease proteolytic subunit OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=clpP PE=3 SV=1 - [CLPP_COXBN]	21,6	6,28
Q83CM3	Ribonuclease R OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=vacB PE=3 SV=2 - [Q83CM3_COXBU]	86,7	9,10
Q83BL1	Pyridoxine 5'-phosphate synthase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=pxdJ PE=3 SV=1 - [PDXJ_COXBU]	26,0	5,87
Q83AU4	Transketolase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=txt PE=3 SV=2 - [Q83AU4_COXBU]	74,4	5,78
Q83D54	Thiol:disulfide interchange protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=dsbA PE=4 SV=2 - [Q83D54_COXBU]	21,8	9,83
Q83D25	Hypothetical cytosolic protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0921 PE=4 SV=1 - [Q83D25_COXBU]	11,8	6,93
A9KFW8	Acyl-CoA hydrolase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_1354 PE=4 SV=1 - [A9KFW8_COXBN]	18,6	9,70
P59753	30S ribosomal protein S13 OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=rpsM PE=3 SV=1 - [RS13_COXBU]	13,4	10,92
A9KBW7	Peptidase, M16 family OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_0217 PE=3 SV=2 - [A9KBW7_COXBN]	51,9	6,65
Q83CP9	Segregation and condensation protein B homolog OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=scpB PE=1 SV=1 - [SCPBL_COXBU]	23,7	4,79
A9KGV2	Xaa-Pro aminopeptidase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_2033 PE=3 SV=2 - [A9KGV2_COXBN]	68,0	5,82
Q83AE7	(2R)-phospho-3-sulfolactate synthase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1954 PE=4 SV=1 - [Q83AE7_COXBU]	33,3	5,50
Q83AU6	Phosphoglycerate kinase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=pgk PE=1 SV=1 - [PGK_COXBU]	42,3	6,58
Q83BT6	Uncharacterized HTH-type transcriptional regulator CBU_1416 OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1416 PE=1 SV=1 - [Y1416_COXBU]	24,3	7,43
A9KE65	Curved DNA-binding protein OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=cbpA PE=3 SV=1 - [CBPA_COXBN]	34,9	7,53
A9KEB2	Arginine-binding protein OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=artI PE=4 SV=1 - [A9KEB2_COXBN]	29,7	9,19
Q45881	Histone-like protein Hq1 OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=hcbA PE=1 SV=1 - [HQ1_COXBU]	13,2	12,59
A9KCX3	3-oxoacyl-[acyl-carrier protein] reductase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=fabG PE=3 SV=1 - [A9KCX3_COXBN]	26,3	7,77
Q83EF3	Hypothetical membrane associated protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0370 PE=4 SV=1 - [Q83EF3_COXBU]	7,4	10,95
A9KH30	ATP-dependent protease subunit HslV OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=hslV PE=3 SV=1 - [HSLV_COXBN]	19,6	9,26
Q83A19	Phosphoenolpyruvate carboxykinase [ATP] OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=pckA PE=3 SV=1 - [PCKA_COXBU]	56,8	6,23
Q83BB6	RNA polymerase sigma factor RpoD OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=rpoD PE=1 SV=1 - [RPOD_COXBU]	79,5	9,11
Q83DF7	Response regulator OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=gacA.2 PE=4 SV=1 - [Q83DF7_COXBU]	24,2	9,11
Q83EQ1	50S ribosomal protein L17 OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=rplQ PE=3 SV=1 - [RL17_COXBU]	14,5	10,13
A9KDI4	CBS domain-containing protein OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_0333 PE=4 SV=1 - [A9KDI4_COXBN]	22,3	8,18
A9KF39	Holliday junction ATP-dependent DNA helicase RuvB OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=ruvB PE=3 SV=1 - [RUVB_COXBN]	39,1	6,05
A9KC59	Pyruvate dehydrogenase E1 component alpha subunit OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=pdhA PE=4 SV=1 - [A9KC59_COXBN]	41,0	5,50
A9KDU6	Outer membrane protein assembly factor BamD OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=comL PE=3 SV=2 - [A9KDU6_COXBN]	30,8	9,63
A9KFP0	Glycine-rich RNA-binding protein OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_1274 PE=4 SV=2 - [A9KFP0_COXBN]	12,2	9,82
Q83DQ7	Pyruvate dehydrogenase E1 component beta subunit OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0639 PE=4 SV=1 - [Q83DQ7_COXBU]	35,5	6,46
Q83B06	Aminomethyltransferase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=gcvT PE=3 SV=1 - [GCST_COXBU]	40,3	7,11

Accession	Beschreibung	MW [kDa]	calc. pI
A9KB86	Hypothetical exported protein OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_0100 PE=4 SV=1 - [A9KB86_COXBN]	24,7	9,20
A9KFL9	Replicative DNA helicase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=dnaB PE=3 SV=1 - [A9KFL9_COXBN]	67,8	6,76
Q83C10	Threonine--tRNA ligase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=thrS PE=3 SV=1 - [SYT_COXBU]	73,7	6,40
A9KGD2	D-alanine--D-alanine ligase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=ddl PE=3 SV=1 - [DDL_COXBN]	41,2	6,06
A9KBN6	N utilization substance protein B homolog OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=nusB PE=3 SV=1 - [NUSB_COXBN]	15,9	6,01
Q83EM7	Phosphopantetheine adenylyltransferase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=coaD PE=1 SV=1 - [COAD_COXBU]	18,0	6,68
A9KD08	30S ribosomal protein S11 OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=rpsK PE=3 SV=1 - [RS11_COXBN]	13,5	11,25
A9KFR8	Phosphoribosylaminoimidazole-succinocarboxamide synthase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=purC PE=3 SV=1 - [A9KFR8_COXBN]	27,5	6,55
Q83B15	Uncharacterized protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1705 PE=4 SV=2 - [Q83B15_COXBU]	14,6	9,55
Q83DE2	Adenosine 5'-monophosphoramidase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0796 PE=4 SV=1 - [Q83DE2_COXBU]	12,5	6,79
A9KCL5	Pyridoxine/pyridoxamine 5'-phosphate oxidase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=pxdH PE=3 SV=1 - [A9KCL5_COXBN]	23,6	7,12
A9KD30	50S ribosomal protein L4 OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=rplD PE=3 SV=1 - [RL4_COXBN]	22,4	9,95
Q83DR4	Uncharacterized protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0632 PE=4 SV=1 - [Q83DR4_COXBU]	11,9	4,77
Q83DV5	Thiosulfate sulfurtransferase GlpE OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=glpE PE=3 SV=1 - [GLPE_COXBU]	12,4	6,18
Q83A41	Chorismate mutase family protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_2070 PE=4 SV=1 - [Q83A41_COXBU]	15,6	9,83
Q83A30	HemY OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=hemY PE=4 SV=1 - [Q83A30_COXBU]	45,4	9,73
A9KF44	Aspartate--tRNA(Asp/Asn) ligase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=aspS PE=3 SV=1 - [SYDND_COXBN]	66,7	6,39
Q83C53	Thiol-disulfide isomerase and thioredoxin OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1278 PE=4 SV=1 - [Q83C53_COXBU]	20,7	5,25
A9KEF0	50S ribosomal protein L19 OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=rplS PE=3 SV=1 - [RL19_COXBN]	13,3	10,78
Q83CJ3	Enhanced entry protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=enhA.3 PE=4 SV=2 - [Q83CJ3_COXBU]	28,7	9,14
Q83AZ9	Biotin carboxylase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=accC PE=4 SV=1 - [Q83AZ9_COXBU]	49,2	6,86
Q83AX6	Uncharacterized protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1751 PE=4 SV=1 - [Q83AX6_COXBU]	48,8	7,99
A9KD13	50S ribosomal protein L30 OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=rpmD PE=3 SV=1 - [RL30_COXBN]	7,3	9,25
Q83F59	Protein TolB OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=tolB PE=1 SV=1 - [TOLB_COXBU]	47,8	8,56
Q83AZ8	Ornithine cyclodeaminase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=arcB PE=4 SV=1 - [Q83AZ8_COXBU]	37,9	5,72
Q83D51	Acetyl-coenzyme A carboxylase carboxyl transferase subunit beta OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=accD PE=3 SV=1 - [ACCD_COXBU]	32,2	6,92
A9KGC0	Translation initiation factor IF-3 OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=infC PE=3 SV=1 - [A9KGC0_COXBN]	19,4	9,92
Q83AP5	Homoserine dehydrogenase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1836 PE=4 SV=1 - [Q83AP5_COXBU]	46,5	6,77
Q83B71	DotC OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=dotC PE=4 SV=1 - [Q83B71_COXBU]	30,3	8,56
Q83AF3	Bifunctional protein GlmU OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=glmU PE=3 SV=1 - [GLMU_COXBU]	49,3	7,52
Q83F63	Entericidin A OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0085 PE=4 SV=1 - [Q83F63_COXBU]	5,5	9,85
Q83D82	Glutamine-dependent NAD(+) synthetase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=nadE PE=3 SV=1 - [Q83D82_COXBU]	60,3	5,87
A9KG00	Amidophosphoribosyltransferase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=purF PE=3 SV=1 - [A9KG00_COXBN]	56,0	6,34
Q83CZ5	Response regulator OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=gacA.3 PE=4 SV=1 - [Q83CZ5_COXBU]	24,1	9,52
P59650	Deoxyhypusine synthase-like protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0721 PE=3 SV=1 - [DHSL_COXBU]	39,5	5,81
A9KB92	Glutamate--cysteine ligase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=gshA PE=4 SV=1 - [A9KB92_COXBN]	48,9	6,99
Q83AN5	Hypothetical exported protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1847 PE=4 SV=1 - [Q83AN5_COXBU]	8,9	10,29
A9KEA0	Malonyl CoA-acyl carrier protein transacylase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=fabD PE=3 SV=1 - [A9KEA0_COXBN]	33,9	5,97

Accession	Beschreibung	MW [kDa]	calc. pI
A9KEA1	3-oxoacyl-[acyl-carrier-protein] synthase 3 OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=fabH PE=3 SV=1 - [FABH_COXBN]	34,6	6,46
A9KGB7	Phenylalanine--tRNA ligase alpha subunit OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=pheS PE=3 SV=1 - [SYFA_COXBN]	37,8	7,56
Q83BD2	NAD(P)H dehydrogenase (quinone) OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1579 PE=4 SV=1 - [Q83BD2_COXBU]	21,1	7,49
A9KBZ1	Integration host factor subunit beta OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=ihfB PE=3 SV=1 - [A9KBZ1_COXBN]	13,0	8,97
A9KD27	30S ribosomal protein S19 OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=rpsS PE=3 SV=1 - [RS19_COXBN]	10,8	10,43
Q83B40	Spermidine N1-acetyltransferase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=speG PE=1 SV=1 - [Q83B40_COXBU]	20,1	6,23
A9KBU8	Non-proteolytic protein, peptidase family M16 OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_0218 PE=3 SV=1 - [A9KBU8_COXBN]	48,2	9,19
Q83BL6	Glutamate--tRNA ligase 2 OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=gltX2 PE=3 SV=2 - [SYE2_COXBU]	52,7	6,19
Q83B85	IcmK OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=icmK PE=4 SV=2 - [Q83B85_COXBU]	37,4	8,90
B5QSF7	Uncharacterized protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1764a PE=4 SV=1 - [B5QSF7_COXBU]	13,5	8,85
A9KBZ4	Hypothetical exported protein OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_0266 PE=4 SV=2 - [A9KBZ4_COXBN]	41,2	6,55
A9KF10	dTDP-4-dehydrothamnose 3,5-epimerase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=rfbC PE=4 SV=1 - [A9KF10_COXBN]	21,9	7,25
Q83AQ1	Ribose-phosphate pyrophosphokinase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=prs PE=3 SV=1 - [KPRS_COXBU]	35,2	6,19
Q83BI7	Rhodanese-related sulfurtransferase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1521 PE=4 SV=1 - [Q83BI7_COXBU]	16,2	9,85
A9KEJ8	50S ribosomal protein L27 OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=rpmA PE=3 SV=1 - [RL27_COXBN]	10,1	10,78
Q83CL7	Alpha-acetolactate decarboxylase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=aldC PE=4 SV=1 - [Q83CL7_COXBU]	29,1	9,35
Q83EI3	DNA-binding protein Fis OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=fis PE=4 SV=1 - [Q83EI3_COXBU]	11,6	6,74
A9KFK5	30S ribosomal protein S15 OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=rpsO PE=3 SV=1 - [RS15_COXBN]	10,3	10,43
Q83AB8	Signal peptide peptidase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=sppA PE=4 SV=1 - [Q83AB8_COXBU]	35,1	8,25
Q83CT2	Nucleotidyltransferase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1021 PE=4 SV=1 - [Q83CT2_COXBU]	17,1	5,71
A9KFV8	OmpA-like transmembrane domain protein OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_1344 PE=4 SV=1 - [A9KFV8_COXBN]	26,2	9,61
A9KD28	50S ribosomal protein L2 OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=rplB PE=3 SV=1 - [RL2_COXBN]	30,4	11,21
A9KFL6	30S ribosomal protein S18 OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=rpsR PE=3 SV=1 - [RS18_COXBN]	8,5	9,61
B5QS96	Uncharacterized protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0516a PE=4 SV=1 - [B5QS96_COXBU]	12,9	8,37
A9KFP6	Outer-membrane lipoprotein carrier protein OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=lolA PE=3 SV=1 - [LOLA_COXBN]	23,8	10,04
Q83EK8	Outer membrane protein P1 OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=ompP1 PE=1 SV=2 - [OMP1_COXBU]	26,8	8,37
A9KG10	50S ribosomal protein L31 OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=rpmE PE=3 SV=1 - [RL31_COXBN]	9,1	9,22
Q83C93	Oligoribonuclease OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=orn PE=1 SV=1 - [ORN_COXBU]	21,0	6,09
Q83CR7	Cytochrome c oxidase polypeptide II OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=cyoA PE=4 SV=1 - [Q83CR7_COXBU]	34,2	8,63
Q83BQ2	Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1451 PE=4 SV=1 - [Q83BQ2_COXBU]	58,7	9,28
A9KF07	Protoporphyrinogen oxidase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_0065 PE=4 SV=1 - [A9KF07_COXBN]	52,2	8,15
Q83C51	Transcription elongation factor GreA OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=greA PE=3 SV=2 - [Q83C51_COXBU]	19,2	4,78
A9KGY8	Diaminopimelate epimerase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=dapF PE=1 SV=1 - [DAPF_COXBN]	30,1	6,54
Q83CX7	Acetyl-CoA acetyltransferase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0974 PE=3 SV=1 - [Q83CX7_COXBU]	42,2	7,78
A9KCW7	DNase, TatD family OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_1574 PE=4 SV=1 - [A9KCW7_COXBN]	28,6	6,39
Q83AL7	DNA topoisomerase 4 subunit A OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=parC PE=3 SV=1 - [Q83AL7_COXBU]	84,3	9,19
Q83D66	Aspartate-semialdehyde dehydrogenase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=asd PE=3 SV=1 - [Q83D66_COXBU]	37,3	5,68
A9KF85	Glycerol-3-phosphate dehydrogenase [NAD(P)+] OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=gpsA PE=3 SV=1 - [GPDA_COXBN]	36,0	7,01

Accession	Beschreibung	MW [kDa]	calc. pI
Q820X2	GTP pyrophosphokinase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=spoT PE=3 SV=1 - [Q820X2_COXBU]	80,1	9,54
A9KE82	Protein translocase subunit SecD OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=secD PE=3 SV=1 - [A9KE82_COXBN]	67,7	8,81
Q83CA6	4-hydroxy-tetrahydrodipicolinate synthase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=dapA PE=3 SV=1 - [DAPA_COXBU]	31,6	5,50
Q83B91	IcmB OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=icmB PE=4 SV=1 - [Q83B91_COXBU]	112,4	6,39
Q83ER7	30S ribosomal protein S17 OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=rpsQ PE=3 SV=1 - [RS17_COXBU]	10,3	10,24
Q83EE5	Anhydro-N-acetylmuramyl-tripeptide amidase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=ampD PE=4 SV=1 - [Q83EE5_COXBU]	30,1	6,46
A9KCP9	Uncharacterized protein OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_1501 PE=4 SV=2 - [A9KCP9_COXBN]	15,2	7,61
Q83E12	Phosphoserine aminotransferase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=serC PE=3 SV=1 - [SERC_COXBU]	40,7	6,14
A9KDK2	DotD OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=dotD PE=4 SV=1 - [A9KDK2_COXBN]	18,7	10,04
Q83C38	NAD kinase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=nadK PE=3 SV=1 - [NADK_COXBU]	32,9	5,52
A9KGD5	GMP synthase [glutamine-hydrolyzing] OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=guaA PE=3 SV=1 - [GUAA_COXBN]	58,7	6,74
A9KH27	Arginine--tRNA ligase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=argS PE=3 SV=2 - [SYR_COXBN]	66,8	6,70
Q83F13	Cell division protein ftsA OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=ftsA PE=3 SV=2 - [Q83F13_COXBU]	44,6	6,20
Q83DD6	Uncharacterized protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0802 PE=4 SV=2 - [Q83DD6_COXBU]	30,2	6,81
A9KBE7	NAD(P) transhydrogenase alpha subunit OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=pntAA PE=4 SV=2 - [A9KBE7_COXBN]	45,2	8,66
Q83AU2	Glutamine--fructose-6-phosphate aminotransferase [isomerizing] OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=glmS PE=3 SV=1 - [Q83AU2_COXBU]	67,3	9,35
A9KG80	Carbamoyl-phosphate synthase (glutamine-hydrolyzing) OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=carB PE=3 SV=1 - [A9KG80_COXBN]	118,5	5,57
A9KDH0	CTP synthase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=pyrG PE=3 SV=1 - [PYRG_COXBN]	61,2	6,40
Q83C79	Integral membrane protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1249 PE=4 SV=1 - [Q83C79_COXBU]	23,0	9,50
Q83CS6	ATPase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1027 PE=4 SV=1 - [Q83CS6_COXBU]	50,7	9,41
Q83DI1	Arabinose 5-phosphate isomerase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0750 PE=3 SV=1 - [Q83DI1_COXBU]	34,5	7,28
A9KGU5	Proline--tRNA ligase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=proS PE=3 SV=1 - [SYP_COXBN]	63,3	6,06
Q83BX1	Hypothetical exported protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1366 PE=4 SV=1 - [Q83BX1_COXBU]	12,3	8,75
Q83B00	Biotin carboxyl carrier protein of acetyl-CoA carboxylase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=accB PE=4 SV=1 - [Q83B00_COXBU]	16,9	4,98
A9KD16	50S ribosomal protein L6 OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=rplF PE=3 SV=1 - [RL6_COXBN]	19,2	10,11
Q83FA7	3-oxoacyl-[acyl-carrier-protein] synthase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0035 PE=3 SV=1 - [Q83FA7_COXBU]	44,7	6,23
A9KEV2	DNA gyrase subunit B OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=gyrB PE=3 SV=2 - [A9KEV2_COXBN]	90,8	6,95
A9KFS6	Transcriptional regulatory protein OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=qseB PE=4 SV=2 - [A9KFS6_COXBN]	26,3	9,23
Q83BU6	Hypothetical exported protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1404 PE=4 SV=1 - [Q83BU6_COXBU]	12,2	8,75
Q83AK6	Peptide deformylase 2 OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=def2 PE=3 SV=1 - [DEF2_COXBU]	24,0	5,66
A9KCT4	Cytidylate kinase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=cmk PE=3 SV=1 - [A9KCT4_COXBN]	26,4	8,98
A9KCQ3	Hypothetical cytosolic protein OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_1505 PE=4 SV=1 - [A9KCQ3_COXBN]	46,5	7,34
Q83CY6	Cytochrome d ubiquinol oxidase subunit I OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=cydA-2 PE=4 SV=1 - [Q83CY6_COXBU]	58,5	9,06
Q83DG5	2-methylisocitrate lyase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=prpB PE=3 SV=1 - [Q83DG5_COXBU]	31,7	6,18
Q83CP5	Hypothetical cytosolic protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1064 PE=4 SV=1 - [Q83CP5_COXBU]	11,0	8,65
A9KCL8	Membrane-bound lytic murein transglycosylase B OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_1149 PE=4 SV=1 - [A9KCL8_COXBN]	38,4	9,91
A9KDE9	Aspartate carbamoyltransferase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=pyrB PE=3 SV=1 - [PYRB_COXBN]	34,9	8,87
Q83E50	Arginine transport ATP-binding protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=artP PE=3 SV=1 - [Q83E50_COXBU]	27,8	8,27

Accession	Beschreibung	MW [kDa]	calc. pI
Q83BQ7	NADH-quinone oxidoreductase subunit C OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=nuoC PE=3 SV=1 - [NUOC_COXBU]	26,3	5,17
Q83F27	UDP-N-acetylmuramoyl-tripeptide--D-alanyl-D-alanine ligase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=murF PE=3 SV=1 - [Q83F27_COXBU]	47,7	7,37
A9KFP4	Serine--tRNA ligase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=serS PE=3 SV=1 - [SYS_COXBN]	48,1	6,23
A9KCE8	Methylcrotonyl-CoA carboxylase carboxyl transferase subunit OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_1072 PE=4 SV=2 - [A9KCE8_COXBN]	61,0	7,71
A9KC82	Succinyl-diaminopimelate desuccinylase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=dapE PE=3 SV=1 - [DAPE_COXBN]	41,6	6,33
A9KD15	50S ribosomal protein L18 OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=rpLR PE=3 SV=1 - [RL18_COXBN]	13,1	10,83
Q83EM3	Phosphomannomutase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0294 PE=3 SV=2 - [Q83EM3_COXBU]	52,1	6,48
A9KG46	Nicotinate phosphoribosyltransferase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_1011 PE=3 SV=1 - [A9KG46_COXBN]	52,9	9,14
Q83A83	Cystathionine beta-lyase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=metC PE=1 SV=1 - [METC_COXBU]	42,7	8,15
Q83ES2	50S ribosomal protein L23 OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=rpIW PE=3 SV=1 - [RL23_COXBU]	10,8	9,85
A9KBY6	Phosphoheptose isomerase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=gmhA PE=3 SV=1 - [GMHA_COXBN]	21,5	5,21
A9KEI8	Isoleucine--tRNA ligase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=ileS PE=3 SV=1 - [SYI_COXBN]	106,1	6,34
A9KFM6	Chorismate synthase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=aroC PE=3 SV=1 - [A9KFM6_COXBN]	37,9	9,13
A9KCT7	DNA gyrase subunit A OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=gyrA PE=3 SV=2 - [A9KCT7_COXBN]	94,2	8,46
A9KD21	50S ribosomal protein L14 OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=rpLN PE=3 SV=1 - [RL14_COXBN]	13,5	10,96
Q83B70	ATP-binding protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=dotB PE=4 SV=1 - [Q83B70_COXBU]	41,3	6,48
Q83BU9	Enhanced entry protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=enhA.5 PE=4 SV=1 - [Q83BU9_COXBU]	19,4	10,15
A9KDH9	5'-nucleotidase SurE OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=surE PE=3 SV=1 - [SURE_COXBN]	28,0	5,60
Q83B43	2-dehydro-3-deoxyphosphooctonate aldolase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=kdsA PE=3 SV=1 - [KDSA_COXBU]	30,5	6,40
A9KBJ2	Cysteine--tRNA ligase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=cysS PE=3 SV=1 - [SYC_COXBN]	52,8	6,57
A9KC20	Probable glycine dehydrogenase (decarboxylating) subunit 2 OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=gcvPB PE=3 SV=1 - [GCSPB_COXBN]	54,6	8,43
Q83A61	Tryptophanyl-tRNA synthetase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=trpS PE=4 SV=1 - [Q83A61_COXBU]	40,6	6,67
A9KGA0	Outer membrane protein assembly factor BamE OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=omlA PE=3 SV=1 - [A9KGA0_COXBN]	13,0	9,80
Q83C61	Uncharacterized protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1268 PE=4 SV=2 - [Q83C61_COXBU]	40,5	8,38
A9KGZ2	Carboxylesterase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_2074 PE=4 SV=2 - [A9KGZ2_COXBN]	26,5	6,44
A9KD24	50S ribosomal protein L16 OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=rpIP PE=3 SV=1 - [RL16_COXBN]	15,5	11,12
Q45920	Deoxyuridine 5'-triphosphate nucleotidohydrolase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=dut PE=1 SV=1 - [DUT_COXBU]	16,2	5,78
Q83BE4	Probable transcriptional regulatory protein CBU_1566 OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1566 PE=1 SV=1 - [Y1566_COXBU]	26,6	5,02
Q83AF4	ATP synthase epsilon chain OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=atpC PE=3 SV=1 - [ATPE_COXBU]	15,3	6,58
Q83DQ0	Riboflavin synthase alpha chain OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=ribE PE=4 SV=2 - [Q83DQ0_COXBU]	23,1	6,73
P39916	Thioredoxin reductase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=trxB PE=3 SV=2 - [TRXB_COXBU]	34,6	6,40
Q820W7	3-hydroxyacyl-[acyl-carrier-protein] dehydratase FabZ OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=fabZ PE=3 SV=1 - [FABZ_COXBU]	16,4	9,33
A9KBG1	ATP synthase subunit b OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=atpF PE=3 SV=1 - [ATPF_COXBN]	17,4	5,64
A9KCL1	Glycerol kinase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=glpK PE=3 SV=1 - [GLPK_COXBN]	55,4	5,73
A9KDM1	IcmG OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=icmG PE=4 SV=1 - [A9KDM1_COXBN]	26,6	5,68
Q83EY0	Glycine betaine transport ATP-binding protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0178 PE=3 SV=1 - [Q83EY0_COXBU]	28,6	8,94
Q83CN3	Hypothetical cytosolic protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1078 PE=4 SV=1 - [Q83CN3_COXBU]	13,1	6,19
Q83AA5	DNA topoisomerase 1 OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=topA PE=3 SV=1 - [Q83AA5_COXBU]	87,2	8,44

Accession	Beschreibung	MW [kDa]	calc. pI
A9KFQ0	Translation initiation factor IF-1 OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=infA PE=3 SV=1 - [IF1_COXBN]	9,3	9,13
Q83DM4	Transaldolase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0675 PE=4 SV=1 - [Q83DM4_COXBU]	27,5	5,76
A9KGB8	50S ribosomal protein L20 OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=rpIT PE=3 SV=1 - [RL20_COXBN]	13,4	11,47
A9KE44	Signal peptidase I OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=lepB1 PE=3 SV=1 - [A9KE44_COXBN]	30,1	9,61
Q83CV2	Lipoprotein-releasing system ATP-binding protein LoID OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=loID PE=3 SV=1 - [LOLD_COXBU]	25,8	8,68
A9KBY0	50S ribosomal protein L13 OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=rpIM PE=3 SV=1 - [RL13_COXBN]	15,8	9,99
Q83DQ9	Coenzyme PQQ synthesis protein C OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0637 PE=4 SV=1 - [Q83DQ9_COXBU]	29,4	6,54
Q83C15	Phenylalanine--tRNA ligase beta subunit OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=pheT PE=3 SV=1 - [SYFB_COXBU]	88,4	5,94
A9KDE3	Pyrroline-5-carboxylate reductase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=proC PE=3 SV=1 - [A9KDE3_COXBN]	29,6	6,10
Q83AL2	Ribulose-phosphate 3-epimerase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=rpe PE=3 SV=2 - [Q83AL2_COXBU]	25,2	6,65
A9KE90	Putative phosphatase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_1248 PE=4 SV=2 - [A9KE90_COXBN]	27,9	5,26
A9KBK7	NADH-quinone oxidoreductase subunit D OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=nuoD PE=3 SV=3 - [NUOD_COXBN]	48,1	6,73
Q83CJ8	Electron transfer flavoprotein alpha-subunit OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=etfA PE=4 SV=1 - [Q83CJ8_COXBU]	34,1	5,30
A9KBK9	NADH-quinone oxidoreductase chain F OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=nuoF PE=4 SV=1 - [A9KBK9_COXBN]	46,5	7,17
A9KEA3	50S ribosomal protein L32 OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=rpmF PE=3 SV=1 - [RL32_COXBN]	7,5	9,98
Q83E35	Thymidylate kinase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=tmk PE=3 SV=2 - [KTHY_COXBU]	25,1	6,93
Q83CJ1	Chaperone modulatory protein CbpM OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=cbpM PE=3 SV=1 - [CBPM_COXBU]	12,4	6,32
A9KCT0	Orotidine 5'-phosphate decarboxylase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=pyrF PE=3 SV=1 - [PYRF_COXBN]	25,8	7,77
A9KFH8	Adenylosuccinate lyase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=purB PE=3 SV=1 - [A9KFH8_COXBN]	52,4	7,62
A9KBK8	NADH-quinone oxidoreductase chain E OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=nuoE PE=4 SV=1 - [A9KBK8_COXBN]	19,8	4,94
A9KGF0	Cysteine desulfurase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=sufS PE=4 SV=1 - [A9KGF0_COXBN]	44,8	6,84
A9KCT5	3-phosphoshikimate 1-carboxyvinyltransferase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=aroA PE=3 SV=1 - [AROA_COXBN]	46,4	6,65
A9KDY8	PhnB OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=phnB PE=4 SV=1 - [A9KDY8_COXBN]	17,4	6,70
Q83CK4	Membrane-bound lytic murein transglycosylase A OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1111 PE=4 SV=2 - [Q83CK4_COXBU]	45,3	9,36
Q83ER3	30S ribosomal protein S14 OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=rpsN PE=3 SV=1 - [Q83ER3_COXBU]	11,6	11,02
Q83C26	Phosphohydrolase family protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1308 PE=4 SV=1 - [Q83C26_COXBU]	25,8	6,61
Q83BX8	ATP-dependent transporter OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=sufC PE=3 SV=1 - [Q83BX8_COXBU]	27,1	5,91
Q83B28	Transcriptional regulator OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1691 PE=4 SV=1 - [Q83B28_COXBU]	12,2	10,14
A9KC25	4-hydroxy-tetrahydronicotinamide reductase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=dapB PE=3 SV=1 - [DAPB_COXBN]	26,2	7,56
Q83DZ6	DNA ligase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=ligA PE=3 SV=2 - [DNLJ_COXBU]	75,5	9,09
A9KGN1	Bifunctional purine biosynthesis protein PurH OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=purH PE=3 SV=2 - [A9KGN1_COXBN]	57,5	6,96
Q83BT4	Transcriptional repressor NrdR OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=nrdR PE=3 SV=1 - [NRDR_COXBU]	18,6	8,79
Q83DZ0	Membrane-bound lytic murein transglycosylase B OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0548 PE=4 SV=1 - [Q83DZ0_COXBU]	38,7	9,52
Q83CX9	Hypothetical cytosolic protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0972 PE=4 SV=1 - [Q83CX9_COXBU]	26,6	5,74
Q83D93	UDP-N-acetyl-D-galactosamine 6-dehydrogenase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0845 PE=3 SV=1 - [Q83D93_COXBU]	47,6	5,71
A9KCD8	Hypothetical cytosolic protein OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_1062 PE=4 SV=1 - [A9KCD8_COXBN]	29,4	8,18
A9KF70	2,3-bisphosphoglycerate-independent phosphoglycerate mutase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=gpmI PE=3 SV=1 - [GPMI_COXBN]	57,5	5,97
Q83CM7	N-acetylmuramoyl-L-alanine amidase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1085 PE=4 SV=2 - [Q83CM7_COXBU]	46,0	10,01

Accession	Beschreibung	MW [kDa]	calc. pI
Q83AY9	Phosphoribosylglycinamide formyltransferase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=purN PE=1 SV=1 - [Q83AY9_COXBU]	23,8	7,77
P45650	Membrane protein insertase YidC OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=yidC PE=3 SV=2 - [YIDC_COXBU]	64,5	9,42
Q83EG9	Non-proteolytic protein, peptidase family S49 OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0353 PE=4 SV=1 - [Q83EG9_COXBU]	38,3	9,52
Q820X4	3-oxoacyl-[acyl-carrier-protein] synthase III OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0038 PE=4 SV=1 - [Q820X4_COXBU]	36,0	6,80
Q83C81	Uncharacterized protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1247 PE=4 SV=1 - [Q83C81_COXBU]	23,7	9,31
A9KEC6	Purine/pyrimidine phosphoribosyl transferase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_1608 PE=4 SV=1 - [A9KEC6_COXBN]	24,0	7,94
Q83FB6	Carbon storage regulator homolog 1 OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=csrA1 PE=3 SV=1 - [CSRA1_COXBU]	7,7	5,86
Q83CW4	Uracil-DNA glycosylase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=ung PE=1 SV=1 - [UNG_COXBU]	25,7	8,84
A9KBZ3	Phosphoribosylformylglycinamide cyclo-ligase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=purM PE=3 SV=1 - [PUR5_COXBN]	38,2	7,14
Q83DA9	NAD dependent epimerase/dehydratase family OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0829 PE=4 SV=2 - [Q83DA9_COXBU]	36,8	6,55
Q83BV3	Uridylate kinase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=pyrH PE=3 SV=1 - [PYRH_COXBU]	26,3	8,98
Q83DS4	NAD-dependent oxidoreductase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0621 PE=4 SV=1 - [Q83DS4_COXBU]	36,2	7,03
Q83FC4	Purine nucleoside phosphorylase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=xapA PE=3 SV=1 - [Q83FC4_COXBU]	30,1	6,86
A9KEG8	Pantothenate synthetase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=panC PE=3 SV=1 - [PANC_COXBN]	29,5	5,53
A9KF35	TolQ OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=tolQ PE=3 SV=1 - [A9KF35_COXBN]	26,6	9,70
A9KFT2	5'-nucleotidase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_1318 PE=4 SV=1 - [A9KFT2_COXBN]	33,2	6,47
A9KBX7	Uncharacterized protein OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_0249 PE=4 SV=1 - [A9KBX7_COXBN]	46,7	6,58
A9KE78	Enhanced entry protein OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=enhA1 PE=4 SV=2 - [A9KE78_COXBN]	27,4	8,75
Q83DL2	Response regulator OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=gacA.1 PE=4 SV=1 - [Q83DL2_COXBU]	23,6	9,00
Q83AA3	N5-carboxyaminoimidazole ribonucleotide mutase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=purE PE=1 SV=1 - [Q83AA3_COXBU]	17,2	8,02
Q820W6	Acyl-[acyl-carrier-protein]--UDP-N-acetylglucosamine O-acyltransferase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=lpxA PE=3 SV=1 - [Q820W6_COXBU]	28,2	8,34
A9KBT7	Glycine--tRNA ligase beta subunit OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=glyS PE=3 SV=1 - [SYGB_COXBN]	77,8	7,75
A9KB77	3-hydroxyisobutyryl-CoA hydrolase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_0089 PE=4 SV=2 - [A9KB77_COXBN]	42,0	6,00
A9KGW2	DNA topoisomerase 4 subunit B OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=parE PE=3 SV=2 - [A9KGW2_COXBN]	71,5	7,18
A9KFK7	Methylglyoxal synthase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=mgsA PE=3 SV=1 - [MGSA_COXBN]	16,2	6,52
A9KDP4	30S ribosomal protein S21 OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=rpsU PE=3 SV=1 - [RS21_COXBN]	8,9	10,27
Q83F42	Lipoprotein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0109 PE=1 SV=1 - [Q83F42_COXBU]	28,9	9,32
Q83A39	Hypothetical exported protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_2072 PE=4 SV=1 - [Q83A39_COXBU]	18,4	9,28
Q820B5	Ubiquinone biosynthesis O-methyltransferase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=ubiG PE=3 SV=1 - [UBIG_COXBU]	26,5	6,27
A9KE27	Uncharacterized protein OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_1181 PE=4 SV=1 - [A9KE27_COXBN]	23,5	6,18
A9KGR9	Ribonuclease PH OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=rph PE=3 SV=1 - [RNPH_COXBN]	26,0	7,93
A9KH14	Methionyl-tRNA formyltransferase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=fmt PE=3 SV=1 - [FMT_COXBN]	34,3	7,88
Q83CJ9	Alanine dehydrogenase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=ald PE=3 SV=1 - [Q83CJ9_COXBU]	39,4	6,54
A9KH96	DNA-binding protein OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=parB.2 PE=4 SV=1 - [A9KH96_COXBN]	37,6	9,14
Q83E05	COME operon protein 1 OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0532 PE=4 SV=2 - [Q83E05_COXBU]	13,5	10,46
A9KFU6	Histidine--tRNA ligase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=hisS PE=3 SV=1 - [SYH_COXBN]	47,8	6,11
Q83CY3	Phospholipase D OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0968 PE=4 SV=1 - [Q83CY3_COXBU]	20,2	9,67
Q83BY6	Dihydropteroate synthase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=folP PE=1 SV=1 - [Q83BY6_COXBU]	33,2	6,89

Accession	Beschreibung	MW [kDa]	calc. pI
Q83CA5	2-dehydro-3-deoxygluconokinase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=kdgK PE=4 SV=1 - [Q83CA5_COXBU]	34,4	6,55
Q83D22	O-methyltransferase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0924 PE=1 SV=1 - [Q83D22_COXBU]	24,9	5,03
Q83FC3	Deoxyribose-phosphate aldolase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=deoC PE=4 SV=1 - [Q83FC3_COXBU]	26,2	6,76
Q83C90	Transcriptional regulator, CopG family OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1238 PE=4 SV=1 - [Q83C90_COXBU]	9,8	9,79
Q83AY3	Lipoprotein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1744 PE=4 SV=1 - [Q83AY3_COXBU]	20,7	10,15
P94616	Glycine--tRNA ligase alpha subunit OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=glyQ PE=3 SV=1 - [SYGA_COXBU]	36,4	5,05
A9KBY1	30S ribosomal protein S9 OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=rpsI PE=3 SV=1 - [RS9_COXBN]	15,3	11,22
A9KBN8	Thiamine-monophosphate kinase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=thiL PE=3 SV=1 - [A9KBN8_COXBN]	34,8	5,86
A9KEY3	Macrolide-specific efflux protein OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=macA PE=4 SV=1 - [A9KEY3_COXBN]	42,8	7,02
Q83DV3	Ferredoxin, 2Fe-2s OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0589 PE=4 SV=1 - [Q83DV3_COXBU]	15,0	6,96
Q83CQ7	Aspartokinase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1051 PE=3 SV=1 - [Q83CQ7_COXBU]	44,1	6,04
Q83EV3	Glutamate--tRNA ligase 1 OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=gltx1 PE=3 SV=1 - [SYE1_COXBU]	53,7	7,97
A9KBY4	Membrane endopeptidase, M50 family OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_0256 PE=4 SV=1 - [A9KBY4_COXBN]	25,3	10,29
Q83AT5	DNA polymerase I OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=polI PE=3 SV=2 - [Q83AT5_COXBU]	101,8	8,60
Q83BW3	Cytidine/deoxycytidylate deaminase family protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1374 PE=4 SV=1 - [Q83BW3_COXBU]	18,2	7,93
Q83AY6	Lipoprotein antigen OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1741 PE=4 SV=1 - [Q83AY6_COXBU]	44,3	9,74
A9KE72	tRNA (cytidine/uridine-2'-O-)-methyltransferase TrmJ OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=trmJ PE=4 SV=1 - [A9KE72_COXBN]	26,8	8,59
Q83F03	Cell division protein ZapD OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=zapD PE=3 SV=1 - [ZAPD_COXBU]	29,7	8,05
A9KFH7	NAD-dependent malic enzyme OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=sfcA PE=3 SV=1 - [A9KFH7_COXBN]	63,4	7,18
A9KCZ7	UvrABC system protein A OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=uvrA PE=3 SV=1 - [A9KCZ7_COXBN]	106,1	8,63
A9KGE3	Phosphoglucosamine mutase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=glmM PE=3 SV=1 - [GLMM_COXBN]	48,1	6,80
Q83D49	Cell division related protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=dedD PE=4 SV=2 - [Q83D49_COXBU]	22,9	10,04
Q83BQ3	Triosephosphate isomerase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=tpiA PE=3 SV=1 - [TPIS_COXBU]	28,2	6,64
Q83BF1	Hypothetical membrane spanning protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1559 PE=4 SV=1 - [Q83BF1_COXBU]	23,8	10,18
Q83CJ7	Electron transfer flavoprotein beta-subunit OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=etfB PE=4 SV=1 - [Q83CJ7_COXBU]	27,4	6,80
A9KCU2	UvrABC system protein B OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=uvrB PE=3 SV=1 - [UVRB_COXBN]	77,3	5,73
Q83AU0	Gluconolactonase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1789 PE=4 SV=1 - [Q83AU0_COXBU]	32,0	5,07
Q83CN6	Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1074 PE=4 SV=1 - [Q83CN6_COXBU]	20,4	5,97
Q83DW8	3-ketoacyl-CoA thiolase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0574 PE=3 SV=1 - [Q83DW8_COXBU]	47,0	8,29
Q83D37	YciL OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=yicL PE=3 SV=1 - [Q83D37_COXBU]	21,9	7,30
Q83DK1	Hypothetical exported protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0729 PE=4 SV=1 - [Q83DK1_COXBU]	33,9	9,23
A9KDI3	Uncharacterized protein OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_0334 PE=4 SV=1 - [A9KDI3_COXBN]	67,1	8,19
Q83CW6	23S rRNA (guanosine-2'-O-)-methyltransferase RlmB OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=rlmB PE=3 SV=1 - [RLMB_COXBU]	27,1	7,25
A9KCQ4	Leucine--tRNA ligase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=leuS PE=3 SV=1 - [SYL_COXBN]	94,2	7,72
A9KD23	50S ribosomal protein L29 OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=rpmC PE=3 SV=1 - [RL29_COXBN]	7,7	10,27
Q83D12	ABC transporter ATP-binding protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0934 PE=4 SV=1 - [Q83D12_COXBU]	34,5	8,60
A9KBD3	Ribose-5-phosphate isomerase A OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=rpiA PE=3 SV=1 - [RPIA_COXBN]	23,8	6,54
A9KCZ9	Transporter, MFS superfamily OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_1822 PE=4 SV=1 - [A9KCZ9_COXBN]	50,7	9,31

Accession	Beschreibung	MW [kDa]	calc. pI
A9KBN2	DNA repair protein radA OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=radA PE=3 SV=1 - [A9KBN2_COXBN]	48,7	7,84
A9KDY7	Citrate synthase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=prpC PE=3 SV=1 - [A9KDY7_COXBN]	41,5	7,56
A9KC34	UDP-3-O-acylglucosamine N-acyltransferase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=lpxD PE=3 SV=1 - [LPXD_COXBN]	36,2	8,29
Q83AK2	Queuosine biosynthesis protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=queD PE=4 SV=1 - [Q83AK2_COXBU]	21,8	7,43
Q83FD3	Uncharacterized protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0007 PE=4 SV=1 - [Q83FD3_COXBU]	8,4	9,77
Q83E74	Thioredoxin OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0455 PE=3 SV=1 - [Q83E74_COXBU]	13,9	4,93
A9KBL3	NADH-quinone oxidoreductase subunit I OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=nuoI PE=3 SV=1 - [NUOI_COXBN]	19,0	8,51
Q83C37	DNA repair protein RecN OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=recN PE=3 SV=1 - [Q83C37_COXBU]	63,0	6,49
A9KFF6	Multidrug resistance protein A OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=emrA PE=4 SV=1 - [A9KFF6_COXBN]	37,0	9,44
A9KGZ8	Ribosomal RNA small subunit methyltransferase A OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=rsmA PE=3 SV=1 - [RSMA_COXBN]	29,7	8,92
A9KBR9	DoxD-like family OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_0614 PE=4 SV=1 - [A9KBR9_COXBN]	31,1	8,41
Q83BF9	Phosphoenolpyruvate-protein phosphotransferase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=ptsP PE=1 SV=2 - [Q83BF9_COXBU]	84,9	5,21
Q83CE6	Uncharacterized protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1173 PE=4 SV=1 - [Q83CE6_COXBU]	13,7	9,03
Q83AA9	D,D-heptose 1,7-bisphosphate phosphatase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1996 PE=3 SV=1 - [Q83AA9_COXBU]	20,2	5,62
Q83FB1	3-oxoacyl-[acyl-carrier protein] reductase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0031 PE=4 SV=1 - [Q83FB1_COXBU]	33,8	7,14
A9KDB7	Thymidine kinase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=tdk PE=3 SV=1 - [A9KDB7_COXBN]	22,0	7,27
A9KDL6	IcmN protein, OmpA family OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=icmN PE=4 SV=2 - [A9KDL6_COXBN]	23,9	10,02
A9KF14	Ribosome-binding ATPase YchF OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=ychF PE=3 SV=2 - [A9KF14_COXBN]	40,3	5,33
Q83EL6	DNA-directed RNA polymerase subunit omega OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=rpoZ PE=3 SV=1 - [RPOZ_COXBU]	10,8	4,81
Q83AH3	Chromosome partitioning protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=parA PE=4 SV=1 - [Q83AH3_COXBU]	27,6	7,01
Q83ED6	30S ribosomal protein S20 OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=rpsT PE=3 SV=1 - [RS20_COXBU]	10,0	11,75
A9KRV3	Dimethylallyltransferase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_1339 PE=3 SV=1 - [A9KRV3_COXBN]	29,6	5,38
Q83EY1	Glycine betaine transport system permease protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0177 PE=3 SV=2 - [Q83EY1_COXBU]	58,3	9,63
A9KGK3	Hypothetical exported protein OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_1715 PE=4 SV=2 - [A9KGK3_COXBN]	44,0	9,60
Q83D69	Uridine kinase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=udk PE=3 SV=1 - [Q83D69_COXBU]	24,7	6,89
Q83AW7	Two component system histidine kinase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1761 PE=4 SV=1 - [Q83AW7_COXBU]	74,5	8,90
A9KGY3	Peptide chain release factor 1 OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=prfA PE=3 SV=1 - [RF1_COXBN]	40,7	5,48
A9KF55	Ribonucleoside-diphosphate reductase alpha chain OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_0436 PE=4 SV=1 - [A9KF55_COXBN]	106,4	6,52
A9KEK2	Farnesyl pyrophosphate synthetase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_1687 PE=3 SV=1 - [A9KEK2_COXBN]	37,1	5,95
Q83BV1	Methionine aminopeptidase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=map PE=3 SV=2 - [Q83BV1_COXBU]	30,0	7,61
A9KEU7	Phosphohistidine phosphatase SixA homolog OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=sixA PE=4 SV=2 - [A9KEU7_COXBN]	18,1	6,20
Q83DH1	Uncharacterized protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0762 PE=4 SV=1 - [Q83DH1_COXBU]	23,6	8,37
A9KER2	UDP-N-acetylmuramate--L-alanine ligase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=murC PE=3 SV=1 - [MURC_COXBN]	50,6	6,54
A9KE32	DNA mismatch repair protein MutL OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=mutL PE=3 SV=1 - [MUTL_COXBN]	64,5	7,65
A9KF98	Elongation factor 4 OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=lepA PE=3 SV=1 - [LEPA_COXBN]	66,5	6,92
A9KFG0	Acriflavin resistance periplasmic protein OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_0870 PE=4 SV=1 - [A9KFG0_COXBN]	37,5	8,12
A9KBC9	Uncharacterized protein OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_0143 PE=4 SV=2 - [A9KBC9_COXBN]	93,0	8,57
Q83AF6	ATP synthase gamma chain OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=atpG PE=3 SV=1 - [ATPG_COXBU]	32,6	7,85

Accession	Beschreibung	MW [kDa]	calc. pI
Q820W5	Hpr(Ser) kinase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0744 PE=1 SV=1 - [Q820W5_COXBU]	21,5	6,92
A9KE20	Queuine tRNA-ribosyltransferase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=tgt PE=3 SV=1 - [A9KE20_COXBN]	42,6	7,83
Q83A20	Hypothetical cytosolic protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_2091 PE=3 SV=1 - [Q83A20_COXBU]	25,6	9,52
Q83DJ5	Uridine phosphorylase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0735 PE=4 SV=1 - [Q83DJ5_COXBU]	31,2	7,37
A9KD81	Cystathionine beta-synthase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_2125 PE=4 SV=1 - [A9KD81_COXBN]	34,3	5,08
A9KCK5	ASMA OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_1134 PE=4 SV=2 - [A9KCK5_COXBN]	55,6	10,05
Q83F28	UDP-N-acetylmuramoyl-L-alanyl-D-glutamate--2,6-diaminopimelate ligase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=murE PE=3 SV=1 - [MURE_COXBU]	53,8	6,87
A9KDI1	RNA polymerase sigma factor RpoS OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=rpoS PE=3 SV=1 - [A9KDI1_COXBN]	40,5	9,77
A9KEG3	Peptide chain release factor 2 OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=prfB PE=4 SV=1 - [A9KEG3_COXBN]	32,5	5,47
B5QSG2	Uncharacterized protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1847b PE=4 SV=1 - [B5QSG2_COXBU]	13,5	8,47
Q83FA3	Non-canonical purine NTP pyrophosphatase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0043 PE=1 SV=1 - [NTPA_COXBU]	21,8	4,79
A9KGS7	50S ribosomal protein L28 OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=rpmB PE=3 SV=1 - [RL28_COXBN]	9,2	11,31
Q83CH8	Enhanced entry protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=enhB.2 PE=4 SV=1 - [Q83CH8_COXBU]	20,9	8,98
Q83C58	Pyrophosphate--fructose 6-phosphate 1-phosphotransferase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=pfp PE=3 SV=1 - [Q83C58_COXBU]	46,1	7,53
A9KEL6	Anhydro-N-acetylmuramic acid kinase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=anmK PE=3 SV=1 - [ANMK_COXBN]	40,7	7,18
A9KF99	Signal peptidase I OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=lepB2 PE=3 SV=1 - [A9KF99_COXBN]	29,7	9,70
A9KER6	UDP-N-acetylmuramoylalanine--D-glutamate ligase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=murD PE=3 SV=1 - [MURD_COXBN]	48,8	7,50
Q83AR0	Uncharacterized protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1820 PE=4 SV=1 - [Q83AR0_COXBU]	20,0	6,34
Q83B65	IcmW OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=icmW PE=4 SV=1 - [Q83B65_COXBU]	17,0	5,58
A9KGR8	Protein YicC OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=yicC PE=4 SV=1 - [A9KGR8_COXBN]	33,0	6,29
A9KDQ9	Agmatinase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=speB PE=3 SV=1 - [A9KDQ9_COXBN]	32,3	4,89
Q83DX7	Magnesium and cobalt efflux protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=corC PE=4 SV=2 - [Q83DX7_COXBU]	32,3	5,38
A9KEJ1	Riboflavin biosynthesis protein OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=ribF PE=3 SV=2 - [A9KEJ1_COXBN]	39,1	9,19
A9KD75	Ubiquinone/menaquinone biosynthesis C-methyltransferase UbiE OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=ubiE PE=3 SV=1 - [UBIE_COXBN]	28,2	8,00
Q83E51	Arginine repressor OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=argR PE=3 SV=1 - [Q83E51_COXBU]	17,8	9,47
Q83CR8	Cytochrome c oxidase polypeptide I OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=cyoB PE=3 SV=1 - [Q83CR8_COXBU]	75,2	8,92
A9KC09	Thiol:disulfide interchange protein DsbD OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=dsbD PE=3 SV=1 - [A9KC09_COXBN]	69,0	9,63
Q820W8	3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0610 PE=3 SV=1 - [Q820W8_COXBU]	38,9	8,51
Q83A37	Porphobilinogen deaminase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=hemC PE=3 SV=1 - [HEM3_COXBU]	33,9	8,44
A9KDS7	ATP-dependent Clp protease ATP-binding subunit ClpX OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=clpX PE=3 SV=1 - [CLPX_COXBN]	46,8	6,74
Q83F97	Uncharacterized protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0051 PE=4 SV=2 - [Q83F97_COXBU]	23,0	9,31
Q83CW9	Phospho-2-dehydro-3-deoxyheptonate aldolase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0982 PE=3 SV=1 - [Q83CW9_COXBU]	39,6	7,88
Q83AB2	Dihydrofolate reductase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=folA PE=1 SV=1 - [Q83AB2_COXBU]	18,7	8,63
A9KFA0	Ribonuclease 3 OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=rnc PE=3 SV=1 - [RNC_COXBN]	26,2	8,54
A9KFY7	GTP-binding protein OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=bipA PE=4 SV=1 - [A9KFY7_COXBN]	67,2	6,19
A9KFP2	UvrABC system protein C OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=uvrC PE=3 SV=1 - [UVR_C_COXBN]	69,0	9,66
A9KBS5	Chromosome partitioning protein OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=parB PE=4 SV=2 - [A9KBS5_COXBN]	32,2	8,79
A9KCG4	Transcriptional regulator OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_1088 PE=4 SV=1 - [A9KCG4_COXBN]	20,5	8,66

Accession	Beschreibung	MW [kDa]	calc. pI
Q820X5	3-hydroxydecanoyl-[acyl-carrier-protein] dehydratase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=fabA PE=4 SV=2 - [Q820X5_COXBU]	23,0	7,24
A9KC92	NAD dependent epimerase/dehydratase family OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_0690 PE=4 SV=2 - [A9KC92_COXBN]	38,4	6,95
Q83DN8	DNA polymerase III subunit gamma/tau OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=dnaZX PE=4 SV=1 - [Q83DN8_COXBU]	56,8	6,44
Q83BN7	Uncharacterized protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1466 PE=4 SV=1 - [Q83BN7_COXBU]	13,3	7,85
Q83EH1	Hpt domain protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0351 PE=4 SV=1 - [Q83EH1_COXBU]	13,4	6,52
A9KH21	Threonylcarbamoyl-AMP synthase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=tsaC PE=3 SV=1 - [TSAC_COXBN]	20,5	8,87
A9KET6	L-threonine 3-dehydrogenase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=tdh PE=3 SV=1 - [TDH_COXBN]	37,2	7,83
A9KCX6	Poly(A) polymerase I OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=pcnB PE=3 SV=1 - [A9KCX6_COXBN]	52,4	10,27
Q83E42	DNA Polymerase X family OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0490 PE=4 SV=2 - [Q83E42_COXBU]	67,6	9,58
A9KDN5	Probable alpha-L-glutamate ligase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=rinK PE=3 SV=1 - [RIMK_COXBN]	33,2	9,73
Q83B83	IcmL OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=icmL.2 PE=4 SV=1 - [Q83B83_COXBU]	23,1	9,42
A9KGQ5	Bifunctional protein FOLD OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=folD PE=3 SV=1 - [FOLD_COXBN]	30,8	8,25
Q83EK1	Enhanced entry protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=enhA.2 PE=4 SV=1 - [Q83EK1_COXBU]	23,0	6,30
Q83CV1	Lipoprotein releasing system transmembrane protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=lolC PE=4 SV=1 - [Q83CV1_COXBU]	45,0	9,86
A9KCR1	Cell elongation specific D,D-transpeptidase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=pbpA PE=4 SV=2 - [A9KCR1_COXBN]	69,9	9,14
A9KB88	2-nonaprenyl-3-methyl-6-methoxy-1,4-benzoquinol hydroxylase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=coq7 PE=3 SV=1 - [COQ7_COXBN]	23,9	7,28
A9KDV5	Tetratricopeptide repeat family protein OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_0785 PE=4 SV=1 - [A9KDV5_COXBN]	81,5	9,51
A9KGW8	Probable chorismate pyruvate-lyase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=ubiC PE=3 SV=1 - [A9KGW8_COXBN]	21,5	6,70
A9KCM6	Pyridine nucleotide-disulfide oxidoreductase family OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_1478 PE=4 SV=2 - [A9KCM6_COXBN]	132,0	6,96
Q83D90	UTP--glucose-1-phosphate uridylyltransferase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=gaiU PE=3 SV=1 - [Q83D90_COXBU]	32,6	6,87
Q83E57	Uncharacterized protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0474 PE=4 SV=1 - [Q83E57_COXBU]	9,4	12,04
Q83E94	Mechanosensitive ion channel OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0433 PE=4 SV=1 - [Q83E94_COXBU]	19,2	10,13
A9KDF2	Dihydroorotase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=pyrC PE=3 SV=2 - [A9KDF2_COXBN]	39,0	6,84
Q83C49	Carbamoyl-phosphate synthase small chain OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=carA PE=3 SV=2 - [Q83C49_COXBU]	43,8	7,31
Q83AQ4	Phosphatidylserine decarboxylase proenzyme OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=psd PE=3 SV=1 - [PSD_COXBU]	31,9	9,10
Q83CP8	Segregation and condensation protein A OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=scpA PE=3 SV=1 - [SCPA_COXBU]	30,4	5,24
A9KGA4	Peptide methionine sulfoxide reductase MsrA OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=msrA PE=3 SV=1 - [A9KGA4_COXBN]	32,8	6,93
A9KH12	Acylphosphatase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=acyP PE=3 SV=1 - [ACYP_COXBN]	10,9	5,03
A9KCV9	Trp operon repressor homolog OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=trpR PE=3 SV=1 - [A9KCV9_COXBN]	13,2	9,29
Q83A36	3-dehydroquinate dehydratase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=aroD PE=3 SV=1 - [AROD_COXBU]	26,5	7,44
Q83CA4	RmuC family protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1224 PE=4 SV=2 - [Q83CA4_COXBU]	49,1	7,11
A9KC19	Probable glycine dehydrogenase (decarboxylating) subunit 1 OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=gcvPA PE=3 SV=1 - [GCSPA_COXBN]	48,4	5,90
A9KG83	Hypothetical ATPase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_1373 PE=4 SV=1 - [A9KG83_COXBN]	50,5	8,54
A9KH85	Uncharacterized protein OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_A0057 PE=4 SV=1 - [A9KH85_COXBN]	14,0	9,74
Q83C17	Transcriptional regulator, MerR family OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1319 PE=4 SV=2 - [Q83C17_COXBU]	13,3	9,20
A9KFZ7	Folypolyglutamate synthase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=folC PE=3 SV=1 - [A9KFZ7_COXBN]	46,2	5,58
Q83BS8	Delta-aminolevulinic acid dehydratase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=hemB PE=3 SV=1 - [Q83BS8_COXBU]	36,9	7,53
A9KD77	Probable protein kinase UbiB OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=ubiB PE=3 SV=1 - [A9KD77_COXBN]	62,4	9,07

Accession	Beschreibung	MW [kDa]	calc. pI
A9KCU0	Hydroxymethylglutaryl-CoA lyase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=leuA PE=4 SV=1 - [A9KCU0_COXBN]	32,3	6,77
A9KGZ5	LPS-assembly protein LptD OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=lptD PE=3 SV=1 - [A9KGZ5_COXBN]	99,0	8,90
Q83DK7	Uncharacterized protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0719 PE=4 SV=1 - [Q83DK7_COXBU]	15,5	9,26
Q83A38	Acyltransferase family protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_2073 PE=4 SV=1 - [Q83A38_COXBU]	35,6	9,88
Q820W4	3-hydroxyacyl CoA dehydrogenase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0847 PE=3 SV=1 - [Q820W4_COXBU]	26,9	8,54
Q83AC8	Mannose-1-phosphate guanyltransferase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1976 PE=4 SV=1 - [Q83AC8_COXBU]	24,3	6,73
Q83FD0	Shikimate dehydrogenase (NADP(+)) OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=aroE PE=3 SV=1 - [AROE_COXBU]	29,8	6,74
A9KBA5	Multimodular transpeptidase-transglycosylase PBP 1A OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=ponA PE=4 SV=1 - [A9KBA5_COXBN]	88,3	9,29
A9KGJ8	Fic family protein OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_1711 PE=4 SV=1 - [A9KGJ8_COXBN]	51,9	9,64
A9KE73	Myo-inositol-1(Or 4)-monophosphatase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=suhB PE=4 SV=2 - [A9KE73_COXBN]	29,3	7,59
Q83BV5	Ditrans,polycis-undecaprenyl-diphosphate synthase ((2E,6E)-farnesyl-diphosphate specific) OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=uppS PE=3 SV=1 - [UPPS_COXBU]	27,6	8,92
Q83D53	Zn-dependent hydrolase, glyoxalase II family OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0890 PE=4 SV=1 - [Q83D53_COXBU]	26,3	6,44
A9KH28	Uncharacterized protein OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_2110 PE=4 SV=2 - [A9KH28_COXBN]	50,1	9,09
A9KBW8	Ferrous iron transport protein B OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=feoB PE=3 SV=1 - [A9KBW8_COXBN]	89,9	9,57
A9KDI0	Peptidoglycan-specific endopeptidase, M23 family OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_0330 PE=4 SV=1 - [A9KDI0_COXBN]	25,3	10,62
A9KER1	UDP-N-acetylenolpyruvoylglucosamine reductase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=murB PE=3 SV=1 - [MURB_COXBN]	34,6	8,31
Q83EF6	Phosphate regulon transcriptional regulatory protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=phoB PE=4 SV=1 - [Q83EF6_COXBU]	28,8	7,68
Q83E44	Bis(5'-nucleosyl)-tetraphosphatase (Symmetrical) OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0488 PE=4 SV=1 - [Q83E44_COXBU]	26,8	6,76
Q83EQ6	Protein translocase subunit SecY OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=secY PE=3 SV=1 - [Q83EQ6_COXBU]	48,7	10,29
Q83E98	Peptidyl-tRNA hydrolase family protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0429 PE=4 SV=1 - [Q83E98_COXBU]	15,2	11,39
A9KBE5	NAD(P) transhydrogenase subunit beta OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=pntB PE=3 SV=1 - [A9KBE5_COXBN]	48,7	9,10
A9KE08	2-methylcitrate dehydratase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=prpD PE=4 SV=1 - [A9KE08_COXBN]	53,3	6,38
A9KEZ9	CCA-adding enzyme OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=cca PE=3 SV=1 - [CCA_COXBN]	42,4	8,62
A9KGB9	50S ribosomal protein L35 OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=rpmI PE=3 SV=1 - [RL35_COXBN]	7,4	11,93
Q83B07	Glycine cleavage system H protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=gcvH PE=3 SV=1 - [GCSH_COXBU]	14,6	4,17
P39920	DNA translocase FtsK OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=ftsK PE=3 SV=2 - [FTSK_COXBU]	85,2	8,75
Q83EH9	ATP-dependent 6-phosphofructokinase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=pfkA PE=3 SV=1 - [PFKA_COXBU]	35,0	8,87
A9KF51	Hypothetical membrane spanning protein OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_0430 PE=4 SV=1 - [A9KF51_COXBN]	64,6	6,44
A9KBW5	Alpha/beta hydrolase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_0236 PE=4 SV=1 - [A9KBW5_COXBN]	22,7	6,20
A9KB95	Hypothetical ATPase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_0107 PE=4 SV=1 - [A9KB95_COXBN]	49,8	8,90
A9KEP5	Dephospho-CoA kinase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=coaE PE=3 SV=1 - [A9KEP5_COXBN]	22,3	8,98
A9KGK6	Phosphate transporter OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_1718 PE=4 SV=2 - [A9KGK6_COXBN]	47,9	9,69
A9KCL2	Glycerol-3-phosphate dehydrogenase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=glpD PE=3 SV=2 - [A9KCL2_COXBN]	56,3	9,11
Q83EN6	Amidino transferase family protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0279 PE=4 SV=1 - [Q83EN6_COXBU]	31,9	6,34
A9KDL5	IcmO OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=icmO PE=4 SV=1 - [A9KDL5_COXBN]	89,3	6,92
A9KFR3	Ankyrin repeat protein OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_1298 PE=4 SV=1 - [A9KFR3_COXBN]	82,7	8,09
A9KDT9	Esterase family protein OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_0765 PE=4 SV=2 - [A9KDT9_COXBN]	35,7	9,19
Q83D31	Thioesterase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0913 PE=4 SV=1 - [Q83D31_COXBU]	17,6	9,35

Accession	Beschreibung	MW [kDa]	calc. pI
A9KDE7	UPF0301 protein CBUD_2193 OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_2193 PE=3 SV=1 - [Y2193_COXBN]	19,9	6,00
A9KCB8	3-oxoacyl-[acyl-carrier protein] reductase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_0716 PE=4 SV=1 - [A9KCB8_COXBN]	26,7	7,36
A9KDC7	Uroporphyrinogen-III synthase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=hemD PE=4 SV=1 - [A9KDC7_COXBN]	29,5	9,25
A9KCM5	Quinolinate synthase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=nadA PE=4 SV=1 - [A9KCM5_COXBN]	36,1	5,38
Q83FA2	Hypothetical exported protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0044 PE=4 SV=2 - [Q83FA2_COXBU]	28,0	10,52
Q83CE7	Hypothetical cytosolic protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1171 PE=4 SV=2 - [Q83CE7_COXBU]	17,4	8,91
A9KD90	Hypothetical membrane associated protein OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_2134 PE=4 SV=2 - [A9KD90_COXBN]	42,9	4,04
Q83EW4	L-serine dehydratase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=sda PE=4 SV=1 - [Q83EW4_COXBU]	48,9	5,49
Q83A62	5-methyltetrahydropteroyltriglutamate--homocysteine methyltransferase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=metE PE=3 SV=1 - [METE_COXBU]	88,4	5,91
A9KEY4	Type I secretion outer membrane protein OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_0040 PE=4 SV=1 - [A9KEY4_COXBN]	55,6	7,66
A9KGS1	Exodeoxyribonuclease III OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=xth PE=4 SV=1 - [A9KGS1_COXBN]	30,5	9,04
A9KFH6	Fic family protein OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_0887 PE=4 SV=1 - [A9KFH6_COXBN]	43,7	9,74
A9KD76	Uncharacterized protein OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=CBUD_2119 PE=4 SV=1 - [A9KD76_COXBN]	22,6	7,12
A9KGF5	Cobalt-zinc-cadmium resistance protein OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=czcD.1 PE=4 SV=1 - [A9KGF5_COXBN]	41,7	6,95
A9KC62	Riboflavin biosynthesis protein RibD OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=ribD PE=3 SV=1 - [A9KC62_COXBN]	39,8	8,25
A9KFG4	Valine--tRNA ligase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=valS PE=3 SV=1 - [A9KFG4_COXBN]	106,6	8,12
Q83AL8	Hypothetical membrane associated protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1865 PE=4 SV=2 - [Q83AL8_COXBU]	21,0	9,55
Q83AG5	ATP-dependent DNA ligase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1934 PE=4 SV=2 - [Q83AG5_COXBU]	93,6	9,38
A9KC51	Phosphoribosylformylglycinamide synthase OS=Coxiella burnetii (strain Dugway 5J108-111) GN=purL PE=3 SV=2 - [A9KC51_COXBN]	144,5	6,71
Q83CQ3	Putative competence-damage protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1055 PE=4 SV=1 - [Q83CQ3_COXBU]	17,7	9,42
Q83E79	Signal recognition particle protein OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=ffh PE=3 SV=1 - [Q83E79_COXBU]	50,9	9,72
Q83AZ5	Phosphoserine phosphatase OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_1730 PE=4 SV=1 - [Q83AZ5_COXBU]	29,2	5,48
Q83DX2	Amino acid permease OS=Coxiella burnetii (strain RSA 493 / Nine Mile phase I) GN=CBU_0570 PE=4 SV=1 - [Q83DX2_COXBU]	62,4	9,10

Tabelle A.3.: **Verwendete Lösungen und Puffer**

Lösung/Puffer	Bestandteil	Bezugsquelle	Menge und Konzentration ^a
Zellkultivierung			
Trypsin/EDTA-Lösung	NaCl	Roth ¹	0,8 % (w/v)
	KCl	Roth	0,08 % (v/v)
	Dextrose	Roth	0,1 % (w/v)
	Na ₂ HCO ₃	Serva ²	0,058 % (w/v)
	Trypsin	Sigma ³	0,05 % (w/v)
	EDTA	Roth	0,02 % (w/v)
SDS-PAGE und Western Blot Analyse			
SSB	Tris-HCl pH 6,8	Roth ¹	0,5 M
	Glycerol	Roth	87 % (v/v)
	BPB	Serva ²	0,05 % (w/v)
	2-β-Mercaptoethanol	Serva	5 % (w/v)
	NaCl	Roth	0,8 % (w/v)
PBS-Lösung	KCl	Roth	0,02 % (w/v)
	Na ₂ HPO ₃	Merck ⁴	0,23 % (w/v)
	KH ₂ PO ₃	Merck	0,02 % (w/v)
	pH einstellen mit		
	HCl	Roth	0,1 N
Transferpuffer pH 8,3	NaOH	Roth	0,1 N
	Glycin	Serva	193 mM
	Tris	Serva	25 mM
	Methanol	Merck	20 % (v/v)
	Blockierlösung	Saliter	3 % (w/v)
PBS/Tween-Lösung	PBS	s. o.	
	PBS	s. o.	
	Tween 20	Serva	0,05 % (v/v)

¹ Roth, Kralruhe, Deutschland ² Serva, Heidelberg, Deutschland ³ Sigma, Taufkirchen, Deutschland ⁴ Merck, Darmstadt, Deutschland ^a der Gebrauchslösung

Tabelle A.3.: **Verwendete Lösungen und Puffer** (fortgesetzt)

Lösung/Puffer	Bestandteil	Bezugsquelle	Menge und Konzentration ^a
APP pH 9,2	NaCl	Roth	100 mM
	Tris	Serva	100 mM
	MgCl ₂ x 6H ₂ O	Merck	5 mM
NBT/BCIP-Substratlösung	NBT	Merck	5 % (w/v) in 70 % (v/v) DMF/Wasser
	BCIP	Merck	5 % (w/v) in DMF
Proteinisolation durch TCA/Aceton-Fällung			
Tris/Sucrose-Lösung	Tris	Serva	10 mM
	Sucrose	Merck	250 mM
Fällungslösung	TCA	Merck	13,3 % (v/v)
	DTT	Roth	0,3 % (w/v)
	Aceton	Merck	100 % (v/v)
Aceton-Waschlösung	Aceton	Merck	90 % (v/v)
	DTT	Roth	0,03 % (w/v)
2D-Lysepuffer	Harnstoff	Serva	7 M
	Thioharnstoff	Invitrogen ⁵	2 M
	CHAPS	Roth	2 % (w/v)
	Zwittergent 3-10	Merck	1 % (w/v)
	Tris	Serva	20 mM
	vor Gebrauch Zugabe von		
	Pharmalyte 3-10	GE Healthcare ⁶	0,8 % (w/v)
2D-Lysepuffer „DIGE“	CHAPS	Roth	4 % (w/v)
	Tris	Serva	30 mM
Unterschied zu s. o. kein Zwittergent und IPG-Zusatz			
2D-Gelelektrophorese			
Rehydrierungs-lösung	Harnstoff	Serva	7 M
	Thioharnstoff	Invitrogen	2 M
	CHAPS	Roth	2 % (w/v)
	Zwittergent 3-10	Merck	1 % (w/v)

⁵ Invitrogen, Karlbad, USA ⁶ GE Healthcare, München, Deutschland ^a der Gebrauchslösung

Tabelle A.3.: **Verwendete Lösungen und Puffer** (fortgesetzt)

Lösung/Puffer	Bestandteil	Bezugsquelle	Menge und Konzentration ^a
Äquilibrierungs- lösung	BPB	Serva	1 % (w/v)
	vor Gebrauch Zugabe von		
	DeStreak	GE Healthcare	1,2 % (v/v)
	Pharmalyte 3-10	GE Healthcare	0,5 % (v/v)
	Glycerol	Roth	30 % (v/v)
	Harnstoff	Serva	6 M
	Tris-HCl pH 8,8		75 mM
1 x SDS- Laufpuffer	SDS	Roth	2 % (w/v)
	BPB	Serva	1 % (w/v)
	SDS	Roth	0,01 % (w/v)
	Glycin	Serva	19,2 mM
Agarosever- siegelungslösung	Tris	Serva	2,5 mM
	Agarose	Roth	0,05 % (w/v)
	BPB	Serva	0,002 % (w/v)
	in 1 x SDS-Laufpuffer s. o.		
Kolloidale Coomassie Färbung			
Fixierungslösung	Methanol	Merck	40 % (v/v)
	Essigsäure	Roth	7 % (v/v)
Coomassie- Färbelösung	O-Phosphorsäure 85 % (v/v)	Roth	2 % (v/v)
	Ammoniumsulfat	Merck	10 % (w/v)
	Coomassie brilliant blue G-250	Roth	0,1 % (w/v)
	Methanol	Merck	20 % (v/v)
Waschlösung	Methanol	Merck	25 % (v/v)
Probenaufbereitung LC-MS/MS-Analyse			
Lysepuffer	SDS	Serva	1 % (w/v)
	NaCl	Roth	150 mM
	TEAB	Thermo Fisher ⁷	100 mM
optional	cOmplete Protease Inhibitor Cocktail/PhosStop	Roche ⁸	1 Tablette

⁷ Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA ⁸ Roche, Basel, Schweiz ^a der Gebrauchslösung

Tabelle A.3.: **Verwendete Lösungen und Puffer** (fortgesetzt)

Lösung/Puffer	Bestandteil	Bezugsquelle	Menge und Konzentration ^a
Reduktionspuffer	TCEP	Thermo Fisher	200 mM
	TEAB	Thermo Fisher	200 mM
Alkylierungs- puffer	Iodacetamid	GE Healthcare	375 mM
	TEAB	Thermo Fisher	200 mM

^a der Gebrauchslösung

Veröffentlichungen

Wissenschaftliche Publikationen

- 04.2017 Katharina Sobotta, **Katharina Bonkowski**, Elisabeth Liebler-Tenorio, Pierre Germon, Pascal Rainard, Nina Hambruch, Christiane Pfarrer, Ilse D. Jacobsen and Christian Menge
„Permissiveness of bovine epithelial cells from lung, intestine, placenta and udder for infection with *Coxiella burnetii*“
Vet Res. 2017 Apr 12;48(1):23. DOI: 10.1186/s13567-017-0430-9
- in Vorbereitung Katharina Sobotta, **Katharina Bonkowski**, Klaus Henning and Christian Menge
„Virulence characterisation of *Coxiella burnetii* strains in bovine udder epithelia cells to predict zoonotic potential of Q-Fever“
- in Vorbereitung **Katharina Bonkowski**, Katharina Sobotta, Thomas Krüger, Olaf Kniemeyer, Ilse D. Jacobsen and Christian Menge
„Proteome study of the whole cell lysate of bovine epithelial mammary gland cells infected with *Coxiella burnetii* using 2D-DIGE and LC-MS/MS“

Poster

- 10.2015 National Symposium on Zoonoses Research 2015 in Berlin, Vorstellung des Themas: „Proteomic analysis of bovine udder epithelial cell responses to *Coxiella burnetii*“; Preis für drittbestes Poster
- 10.2014 National German Symposium on Zoonoses Research 2014 and 7th International Conference on Emerging Zoonoses in Berlin, Vorstellung des Themas: „Permissiveness of bovine epithelial cells from lung, intestine, placenta, and udder for infection with *Coxiella burnetii*“
- 08.2014 Nachwuchswissenschaftler Symposium des FLI in Mariensee, Vorstellung des Themas: „Analysis of bovine epithelial cells during infection with *Coxiella burnetii*“; Preis für bestes Poster
- 03./04.2014 4th International Conference on Microbial Communication in Jena, Vorstellung des Themas: „Analysis of the ruminant host

during infection of bovine epithelial cells with *Coxiella burnetii*

Vorträge

- 11.2015 Institutskolloquium am Friedrich-Loeffler-Institut Jena,
Abschlussbericht zum Dissertationsthema: „Reaktion boviner
Epithelzellen auf die Infektion mit *Coxiella burnetii*“
- 10.2014 Immunology club der Uni Jena,
Vorstellung des Themas: „Analysis of host proteome during
infection of bovine epithelial cells with *Coxiella burnetii*“
- 08.2014 Nachwuchswissenschaftler Symposium des FLI in Mariensee,
Vorstellung des Institutes am Standort Jena
- 03.2014 Institutskolloquium am Friedrich-Loeffler-Institut Jena,
Vorstellung des Dissertationsthemas: „Analyse des Wirts- und
Bakterienproteoms während der Infektion von Epithelzellen
mit *Coxiella burnetii*“

Jena, 25.08.2017

Danksagung

Zu aller erst möchte ich Prof. Dr. Christian Menge danken, der mir die Möglichkeit gab am Friedrich-Loeffler Institut meine Doktorarbeit anzufertigen und mich dabei mit anspruchsvollen und interessanten Themen auseinanderzusetzen. Ich danke ihm für die kreativen Freiräume und das Vertrauen, das er mir entgegengebracht hat.

Ein großes Dankeschön gilt auch meiner Doktormutter Prof. Dr. Ilse D. Jacobsen, die trotz externer Betreuung für mich stets ein offenes Ohr hatte und sich Zeit für mich nahm. Zudem danke ich auch für die vielen wertvollen Tipps bei labortechnischen Umsetzungen.

Ein weiterer Dank gilt auch der Arbeitsgruppe für Molekulare und angewandte Mikrobiologie des Hans-Knöll Institutes Jena, im Speziellen Dr. Olaf Kniemeyer, Dr. Thomas Krüger und Maria Pötsch aus der Proteomics-Gruppe, die mir bei der Durchführung meiner Proteom-Analysen halfen.

Für die Bereitstellung von Zelllinien danke ich Prof. Dr. Christiane Pfarrer bzw. Dr. Nina Hambruch von der TiHo Hannover, Dr. Pierre Germon von INRA Frankreich und Matthias Lenk vom CCLV Riems.

Danken möchte ich Prof. Dr. Konrad Sachse für die Erlaubnis der Nutzung der Proteomapparaturen in seiner Arbeitsgruppe. Prof. Dr. Elisabeth Liebler-Tenorio danke ich für die Durchführung der TEM-Analysen.

Allen ehemaligen Kollegen der Arbeitsgruppe 240 danke ich für die Zusammenarbeit in der doch recht kurzen gemeinsamen Zeit. Ein besonderer Dank gilt hier Katharina, die mich in die Geheimnisse der Coxiellen-Welt einführte, die Durchführung und Auswertung der PCR-Analysen mit übernahm und Zeit mit mir im S3-Labor verbracht hat.

Ein Dank gilt auch Victoria, die in der intensiven Phase meiner Arbeit die Betreuung von verschiedenen Zelllinien mit übernommen hat und mich zusammen mit Kerstin in der letzten Phase meiner Arbeit immer wieder aufmunterten und motivierten.

Besonders großen Halt gaben mir in den letzten Jahren meine Familie und mein Freund Thomas. Ich möchte Ihnen danken, dass Sie so viel Vertrauen in mich hatten, mir stetz ein Ort der Ruhe und Kraft waren. Ich danke dafür, dass Sie hinter mir standen und meine Launen ertragen haben. Zudem möchte ich auch Thomas für die bioinformatische Unterstützung in der Arbeit danken. Claudia Gerlach danke ich für das Korrekturlesen meiner Arbeit. Ich danke auch all meinen Freunden, die mir halfen dem Arbeitsalltag auch einmal zu entfliehen.

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit versichere ich, dass mir die Promotionsordnung der Biologisch-Pharmazeutischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena bekannt ist.

Die vorliegende Dissertation habe ich eigenhändig verfasst und dabei weder Textabschnitte aus einer eigenen Prüfungsarbeit oder von dritten ohne Kennzeichnung übernommen. Die von mir verwendeten Hilfsmittel, persönliche Mitteilungen und Quellen sind in der Arbeit gekennzeichnet.

Bei der Auswahl und Auswertung von Material sowie bei der Herstellung des Manuskripts haben mich keine anderen, als die in der Danksagung erwähnten Personen unterstützt. Personen, die an der Anfertigung von Publikationen beteiligt waren, sind in der Publikationsliste angegeben.

Die Hilfe eines Promotionsberaters habe ich nicht in Anspruch genommen. Ebenso wenig haben Dritte von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorliegenden Dissertation stehen.

Ich habe die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht. Außerdem habe ich weder die gleiche, noch eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht.

Jena, 25.08.2017